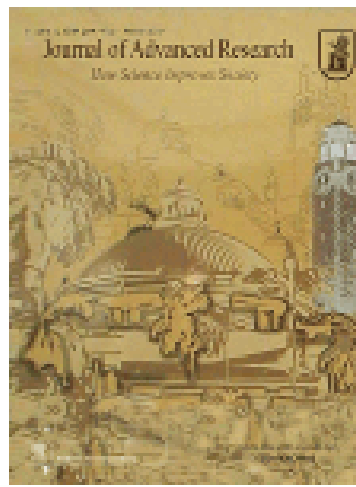


# INFEZIONE DA COVID-19: ORIGINE, TRASMISSIONE E CARATTERISTICHE DEI CORONAVIRUS UMANI

[Journal of Advanced Research](#)

Volume 24, Luglio 2020, Pagine 91-98



[Muhammad AdnanShereen](#)<sup>b1</sup> [Suliman Khana](#)<sup>1</sup> [Abeer Kazmi](#)<sup>c</sup> [Nadia Bashir](#)<sup>a</sup> [Rabeea Siddique](#)<sup>a</sup>

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

Sotto una [licenza](#) Creative Commons

[Ottieni diritti e contenuti](#)

accesso libero

## Riassunto

La malattia da coronavirus 19 (COVID-19) è un'infezione virale altamente trasmissibile e patogena, causata dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), che è emersa a Wuhan, in Cina, e si è diffusa in tutto il mondo.

L'analisi genomica ha rivelato che il SARS-CoV-2 è filogeneticamente correlato al virus di pipistrello simile alla sindrome respiratoria acuta grave (simile alla SARS); quindi, i pipistrelli potrebbero essere il possibile serbatoio primario.

La fonte intermedia dell'origine e del trasferimento verso l'uomo non è nota; tuttavia, è stato ampiamente confermato il rapido trasferimento da uomo a uomo.

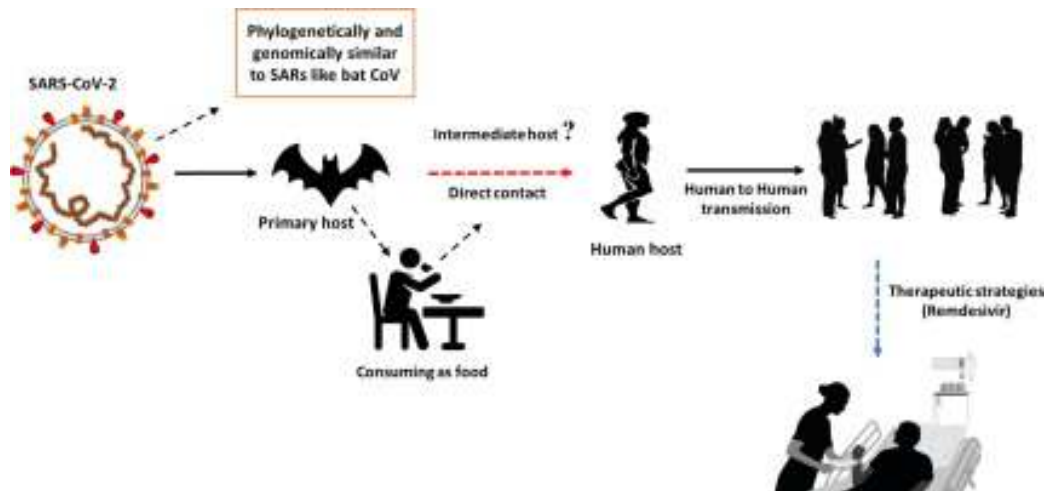
Non sono disponibili farmaci antivirali né vaccini, clinicamente approvati, da utilizzare contro il COVID-19.

Tuttavia, sono stati valutati pochi studi antivirali ad ampio spettro, in studi clinici, relativi al COVID-19, con conseguente recupero clinico.

Nella presente revisione, riassumiamo e analizziamo comparativamente l'emergenza e la patogenicità dell'infezione da COVID-19, della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV) dei coronavirus umani coronavirus e della sindrome respiratoria medio orientale (MERS-CoV).

Discuteremo anche in merito agli approcci per lo sviluppo di vaccini e combinazioni terapeutiche efficaci, per far fronte a questo focolaio virale.

## Compendio grafico



### Parole-chiave

Coronavirus; COVID-19; Origine; Epidemia; Diffusione

### Introduzione

I coronavirus appartengono alla famiglia dei Coronaviridae, nell'ordine Nidovirales.

Il Corona presenta punte a forma di corona, sulla superficie esterna del virus; da qui, la spiegazione del suo nome.

I coronavirus hanno dimensioni minime (65-125 nm di diametro) e contengono un RNA a singolo filamento come materiale nucleico, con dimensioni che vanno da 26 a 32 kbs di lunghezza (Fig. 1).

I sottogruppi della famiglia dei coronavirus sono i coronavirus-alfa ( $\alpha$ ), -beta ( $\beta$ ), -gamma ( $\gamma$ ) e -delta ( $\delta$ ).

La sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus (SARS-CoV), l'influenza A H5N1, la H1N1 del 2009 e la sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus (MERS-CoV) causano lesioni polmonari acute (ALI) e sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS), che porta a insufficienza polmonare e provoca la morte.

Si pensava che questi virus infettassero solo gli animali, fino a quando il mondo non ha assistito a un focolaio di sindrome respiratoria acuta grave (SARS), causata da SARS-CoV, nel 2002, nel Guangdong, in Cina [1].

Solo un decennio dopo, un altro coronavirus patogeno, noto come coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV), causò un'endemia nei Paesi del Medio Oriente [2].

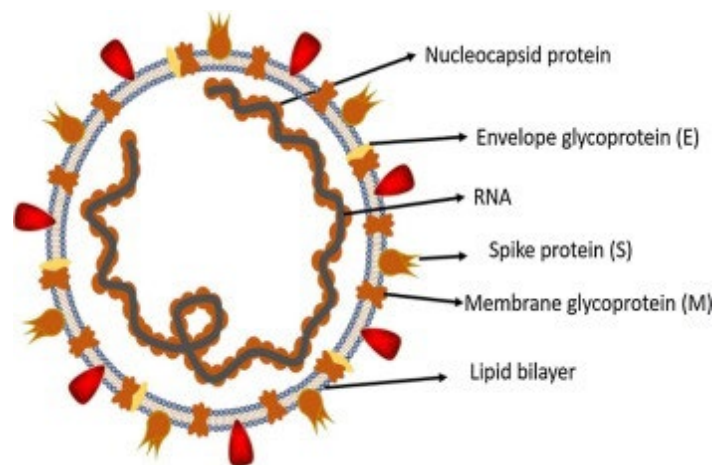


Fig. 1. Struttura della sindrome respiratoria che causa il coronavirus umano.

Recentemente, alla fine del 2019, Wuhan, un emergente centro commerciale della Cina, ha sperimentato lo scoppio di un nuovo coronavirus, che ha ucciso oltre diciottomila persone e ne ha infettate oltre settantamila, nei primi cinquanta giorni dell'epidemia.

È stato segnalato che questo virus è un membro del gruppo  $\beta$  dei coronavirus.

Il nuovo virus è stato nominato come coronavirus di Wuhan o nuovo coronavirus 2019 (2019-nCov) dai ricercatori cinesi. L'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) ha nominato il virus come SARS-CoV-2, e la malattia come COVID-19 [3], [4], [5].

Storicamente parlando, il SARS-CoV (2003) ha infettato 8098 individui, con un tasso di mortalità del 9%, in 26 Paesi nel mondo; il nuovo coronavirus (2019) ha infettato 120.000 individui, con un tasso di mortalità del 2,9%, in 109 Paesi, fino alla data di stesura di questo scritto.

Esso mostra che la velocità di trasmissione del SARS-CoV-2 è superiore a quella del SARS-CoV, e il motivo potrebbe essere un evento di ricombinazione genetica nella proteina S nella regione RBD del SARS-CoV-2, che potrebbe averne migliorato la capacità di trasmissione. In questo articolo di revisione, discuteremo brevemente dell'origine dei coronavirus umani.

Discuteremo ulteriormente dell'infettività e delle caratteristiche biologiche associate, di SARS e MERS, con particolare attenzione al COVID-19.

### **Analisi comparativa dell'apparizione e della diffusione dei coronavirus**

Nel 2003, la popolazione cinese venne infettata da un virus che causava la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) nella provincia del Guangdong. Il virus venne confermato come membro del sottogruppo Beta-coronavirus e venne nominato SARS-CoV [6], [7].

I pazienti infetti presentavano sintomi di polmonite con una lesione alveolare diffusa, che porta alla sindrome da stress respiratorio acuto (ARDS). La SARS è emersa inizialmente nel Guangdong, in Cina, per poi diffondersi rapidamente in tutto il mondo, con oltre 8.000 persone infette e 776 decessi.

Un decennio più tardi, nel 2012, a due cittadini Arabi Sauditi è stata diagnosticata l'infezione da un altro coronavirus.

Il virus rilevato è stato confermato come membro dei coronavirus e denominato come Sindrome Respiratoria da Coronavirus del Medio Oriente (MERS-CoV). L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riferito che il MERS-coronavirus ha infettato più di 2.428 individui e che ha causato 838 decessi [8].

Il MERS-CoV è un membro del sottogruppo Beta-coronavirus, ed è filogeneticamente diverso dagli altri CoV umani. L'infezione da MERS-CoV inizia con una lieve lesione del tratto respiratorio superiore, e la progressione porta a gravi malattie respiratorie.

Come per il SARS-coronavirus, i pazienti infetti da MERS-coronavirus soffrono di polmonite, seguita da ARDS e da insufficienza renale [9].

Di recente, alla fine del 2019, l'OMS è stata informata dal governo cinese in merito a diversi casi di polmonite, con eziologia sconosciuta.

L'epidemia è iniziata dal mercato del pesce di Hunan, nella città cinese di Wuhan, e ha rapidamente infettato più di 50 persone.

Nel mercato ittico di Hunan, sono spesso venduti animali vivi come pipistrelli, rane, serpenti, uccelli, marmotte e conigli [10]. Il 12 gennaio 2020, la *National Health Commission of China* ha rilasciato ulteriori dettagli sull'epidemia, suggerendo la polmonite virale [10].

Dall'analisi, basata su sequenze, degli isolati dei pazienti, il virus è stato identificato come un nuovo coronavirus. Inoltre, è stata anche fornita la sequenza genetica per la diagnosi di infezione virale.

Inizialmente, è stato suggerito che i pazienti con infezione da polmonite indotta da coronavirus di Wuhan, in Cina, potrebbero aver visitato quel mercato ittico in cui venivano venduti animali vivi, o potrebbero aver utilizzato animali o uccelli infetti come fonte di cibo.

Tuttavia, ulteriori indagini hanno rivelato che alcune persone hanno contratto l'infezione anche senza aver visitato il mercato del pesce.

Queste osservazioni hanno indicato la capacità di diffusione umana di questo virus, che è stata successivamente riportata in oltre 100 Paesi nel mondo.

La diffusione del virus da uomo a uomo si verifica a causa del contatto ravvicinato con una persona infetta, tramite l'esposizione a tosse, starnuti, goccioline respiratorie o aerosol.

Questi aerosol possono penetrare nel corpo umano (polmoni) per inalazione, attraverso il naso o la bocca (Fig. 2) [11], [12], [13], [14].

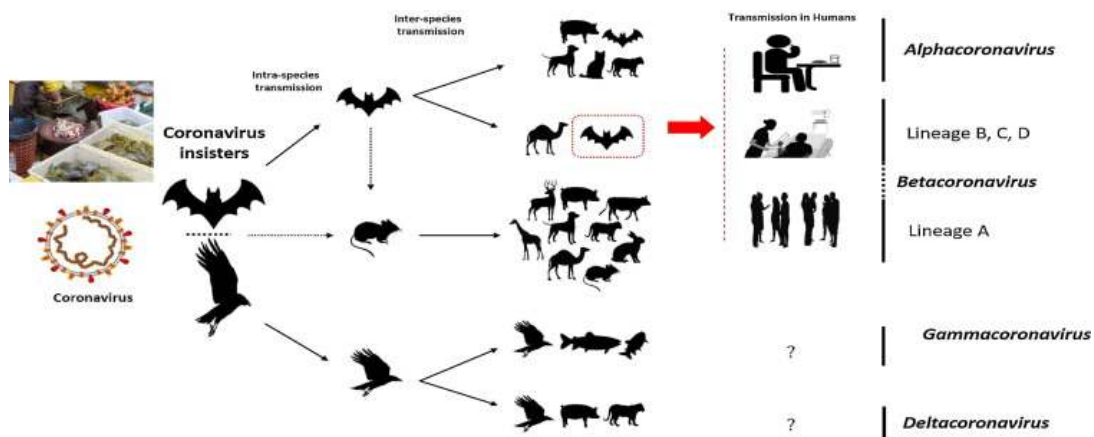


Fig. 2. I serbatoi-chiave e le modalità di trasmissione dei coronavirus (le fonti sospette di SARS-CoV-2 sono cerchiato in rosso); solo i coronavirus  $\alpha$  e  $\beta$  hanno la capacità di infettare l'uomo; il consumo di animali infetti, come fonte di cibo, è la causa principale della trasmissione del virus da animale a uomo e, a causa dello stretto contatto con una persona infetta, il virus viene ulteriormente trasmesso a persone sane.

La freccia nera tratteggiata mostra la possibilità di trasferimento virale dal pipistrello, mentre la freccia nera intera rappresenta il trasferimento confermato.

(Per l'interpretazione dei riferimenti al colore in questa legenda delle figure, il lettore si riferisca alla versione web di questo articolo).

### Fonti primarie e ospiti del coronavirus

La fonte di origine e le modalità di trasmissione sono importanti da determinare, al fine di sviluppare strategie preventive per contenere l'infezione.

Nel caso del SARS-CoV, i ricercatori inizialmente si sono concentrati su cani-procioni e zibetti delle palme, come fonti-chiave dell'infezione.

Tuttavia, solo i campioni isolati dagli zibetti nel mercato alimentare hanno mostrato risultati positivi per il rilevamento dell'RNA virale, suggerendo che le palme dello zibetto potrebbero essere ospiti secondari [15].

Nel 2001, sono stati isolati dei campioni da persone sane di Hong Kong, e la valutazione molecolare ha mostrato un tasso di frequenza del 2,5% di anticorpi contro il SARS-coronavirus.

Queste indicazioni suggeriscono che il SARS-coronavirus potrebbe essere circolante nell'uomo prima di aver provocato l'epidemia nel 2003 [16].

Successivamente, è stato scoperto che anche i pipistrelli del genere *Rhinolophus* hanno anticorpi anti-SARS-CoV, e ciò suggerisce che i pipistrelli potrebbero essere una fonte di replicazione virale [17].

La sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) da coronavirus è emersa per la prima volta in Arabia Saudita, nel 2012 [9]. Il MERS-coronavirus riguarda anche il beta-coronavirus, e ha i cammelli come fonte zoonotica o come ospite primario [18].

In uno studio recente, il MERS-coronavirus è stato rilevato anche nei pipistrelli dei generi *Pipistrellus* e *Perimyotis* [19], fornendo così l'ipotesi per cui i pipistrelli siano l'ospite-chiave e il mezzo di trasmissione del virus [20], [21].

Inizialmente, un gruppo di ricercatori aveva suggerito che i serpenti fossero il possibile ospite; tuttavia, dopo i risultati della somiglianza genomica dei nuovi coronavirus con virus di pipistrelli simili alla SARS, si è sostenuto che solo i pipistrelli, e non i serpenti, potrebbero essere le fonti-chiave (Tabella 1) [22], [23].

Un'ulteriore analisi della ricombinazione omologa ha rivelato che la glicoproteina di picco legante il recettore del nuovo coronavirus si è sviluppata da un SARS-CoV (CoVZXC21 o CoVZC45) e da un Beta-CoV ancora sconosciuto [24].

Ciò nonostante, per sradicare il virus, è necessario un maggiore lavoro sugli aspetti dell'identificazione della fonte zoonotica intermedia che ha causato la trasmissione del virus all'uomo.

**Tabella 1. Analisi comparativa delle caratteristiche biologiche del SARS-CoV e del SARS-CoV-2.**

| Caratteristiche                 | SARS-CoV  | SARS-CoV-2                          | Riferimento   |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Data dell'emergenza             | Novembre 2002   | Dicembre 2019                       | <a href="#">[37]</a> , <a href="#">[79]</a> , <a href="#">[80]</a> , <a href="#">[81]</a> |
| Area dell'emergenza             | Guangdong, Cina   | Wuhan, Cina                         |   |
| Data di pieno controllo         | Luglio 2003   | Non ancora controllato              |   |
| Ospite-chiave                   | Pipistrello, zibetto delle palme e procione                                       | Pipistrello                         | <a href="#">[22]</a> , <a href="#">[82]</a> , <a href="#">[83]</a>                        |
| Numero dei Paesi infetti        | 26  | 109                                 | <a href="#">[84]</a>  |
| Recettore di ingresso nell'uomo | recettore ACE2  | recettore ACE2                      | <a href="#">[22]</a> , <a href="#">[55]</a> , <a href="#">[85]</a>                        |
| Segni e sintomi                 | febbre, malessere, mialgia, mal di testa, diarrea, brividi, tosse e respiro corto | Tosse, febbre e respiro corto       | <a href="#">[12]</a> , <a href="#">[23]</a> , <a href="#">[85]</a>                        |
| Malattia causata                | SARS, ARDS  | SARS, COVID-19                      | <a href="#">[85]</a> , <a href="#">[86]</a>   |
| Totale dei pazienti infetti     | 8098  | 123882                              | <a href="#">[84]</a>  |
| Totale dei pazienti guariti     | 7322  | 67051                               |   |
| Totale dei pazienti deceduti    | 776 (tasso di mortalità del 9,6%)   | 4473 (tasso di mortalità del 3,61%) |   |

### Caratteristiche-chiave e meccanismo di ingresso dei coronavirus umani

Tutti i coronavirus contengono geni specifici nelle regioni a valle dell'ORF1, che codificano le proteine per la replicazione virale, la formazione di nucleocapsidi e di punte [\[25\]](#).

I picchi di glicoproteina sulla superficie esterna dei coronavirus sono responsabili dell'attacco e dell'ingresso del virus nelle cellule ospiti ([Fig. 1](#)).

Il dominio che lega i recettori (RBD) è liberamente attaccato, tra i virus; pertanto, il virus può infettare più ospiti [\[26\]](#), [\[27\]](#).

Altri coronavirus riconoscono principalmente le aminopeptidasi o i carboidrati, come recettori-chiave per l'ingresso nelle cellule umane, mentre il SARS-CoV e il MERS-CoV riconoscono le esopeptidasi [\[2\]](#).

Il meccanismo di entrata di un coronavirus dipende dalle proteasi cellulari, che includono: proteasi tripsina-simile delle vie aeree umane (HAT), cathepsine e transmembrana proteasi, serina 2 (TMPRSS2), che dividono la proteina del picco e stabiliscono ulteriori cambiamenti di penetrazione [\[28\]](#), [\[29\]](#).

Il MERS-coronavirus usufruisce della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4), mentre i coronavirus HCoV-NL63 e SARS richiedono l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2) come recettore-chiave [\[2\]](#), [\[26\]](#).

Il SARS-CoV-2 possiede la tipica struttura del coronavirus con proteina del picco ed esprime anche altre poliproteine, nucleoproteine e proteine di membrana, come l'RNA polimerasi, la proteasi 3-chimotripsina-simile, la proteasi alla papaina-simile, l'elicasi, la glicoproteina e le proteine accessorie [\[30\]](#), [\[31\]](#).

La proteina di picco del SARS-CoV-2 contiene una struttura 3-D nella regione RBD, per mantenere le forze di Van Der Waals [\[32\]](#). Il residuo di glutammina-394, nella regione RBD del SARS-CoV-2, è riconosciuto dal residuo cruciale di lisina 31 sul recettore ACE2 umano [\[33\]](#).

L'intero meccanismo di patogenicità del SARS-CoV-2, dall'attaccamento alla replicazione, è ben menzionato in [Fig. 3](#).

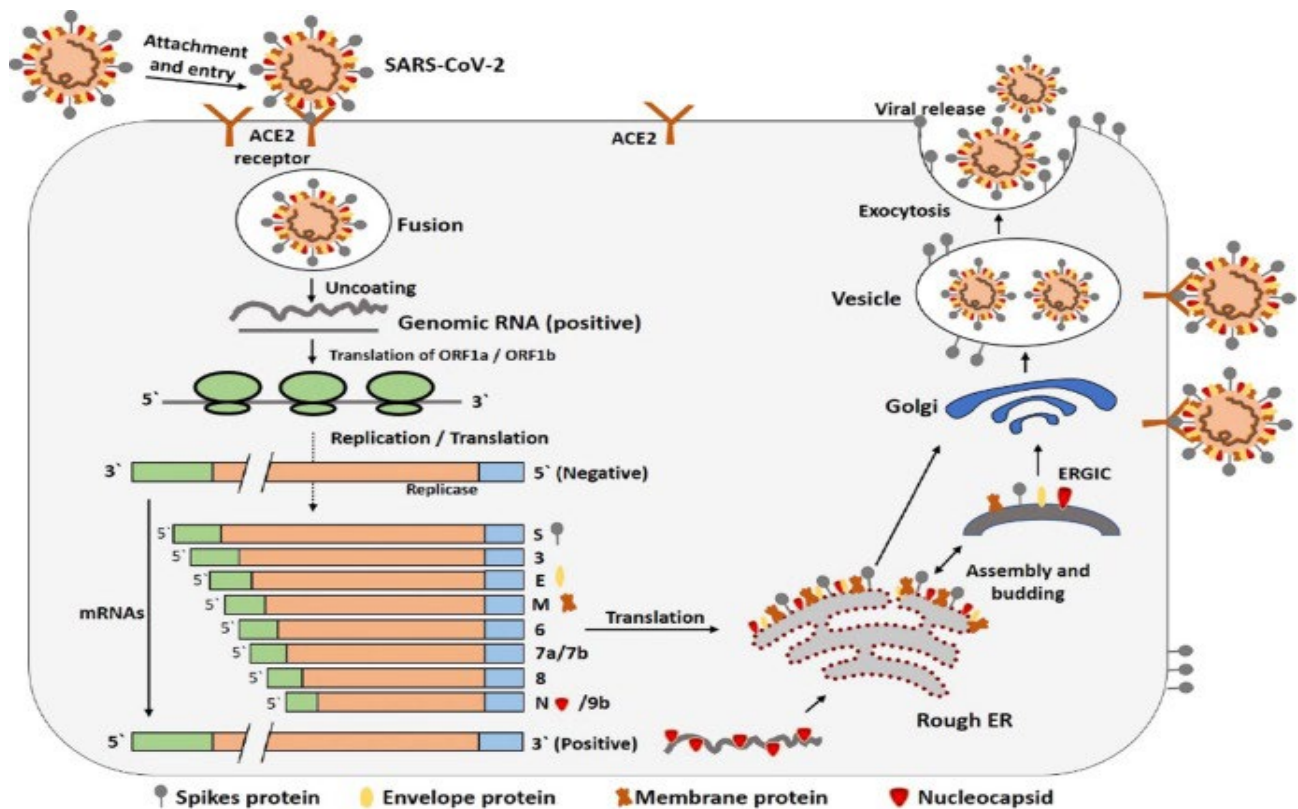


Fig. 3. Il ciclo di vita del SARS-CoV-2, nelle cellule ospiti, inizia il suo ciclo di vita quando la proteina S si lega al recettore cellulare ACE2. Dopo il legame con il recettore, il cambiamento di conformazione nella proteina S facilita la fusione dell'involucro virale con la membrana cellulare, attraverso la via endosomiale. Quindi, il SARS-CoV-2 rilascia l'RNA nella cellula ospite. L'RNA del genoma viene tradotto in poliproteine della replicasi virale pp1a e 1ab, che vengono poi suddivise in piccoli prodotti dalle proteinasi virali. La polimerasi produce una serie di mRNA subgenomici, mediante trascrizione discontinua e, infine, tradotti in proteine virali rilevanti.

Le proteine virali e l'RNA del genoma vengono successivamente assemblati in virioni nell'ER e nel Golgi, e quindi trasportati attraverso le vescicole e rilasciati fuori dalla cellula. L'ACE2, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2; l'ER, il reticolo endoplasmatico; l'ERGIC, il compartimento intermedio ER-Golgi.

### Variazioni genomiche nel SARS-CoV-2

Il genoma del SARS-CoV-2 è stato riportato, per oltre l'80%, identico al precedente coronavirus umano (SARS-like bat CoV) [34].

Le proteine strutturali sono codificate dai quattro geni strutturali, inclusi i geni del picco (S), dell'involucro (E), della membrana (M) e del nucleocapside (N). Il gene *orf1ab* è il più grande nel SARS-CoV-2, e codifica per la proteina pp1ab e 15 nsps. Il gene *orf1a* codifica per la proteina pp1a, che contiene anche 10 nsps [34], [35], [36].

Secondo l'albero evolutivo, il SARS-CoV-2 si trova vicino al gruppo dei SARS-coronavirus [37], [38] (Fig. 5). Studi recenti hanno indicato notevoli variazioni di SARS-CoV e SARS-CoV-2, come l'assenza della proteina 8a e la fluttuazione del numero di amminoacidi nelle proteine 8b e 3c, nel SARS-CoV-2 [34] (Fig. 4).

È stato anche riferito che la glicoproteina di picco del coronavirus di Wuhan viene modificata mediante ricombinazione omologa.

La glicoproteina di picco del SARS-CoV-2 è la miscela tra il SARS-CoV del pipistrello e un Beta-CoV non noto [38].

In uno studio a base di fluorescenza, è stato confermato che il SARS-CoV-2 utilizza anche lo stesso recettore e lo stesso meccanismo di ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2), e il meccanismo per l'ingresso nella cellula ospite, che è stato precedentemente utilizzato dal SARS-CoV [39], [40].

La singola mutazione N501T nella proteina di picco del SARS-CoV-2 potrebbe aver significativamente migliorato la sua affinità di legame per ACE2 [33].

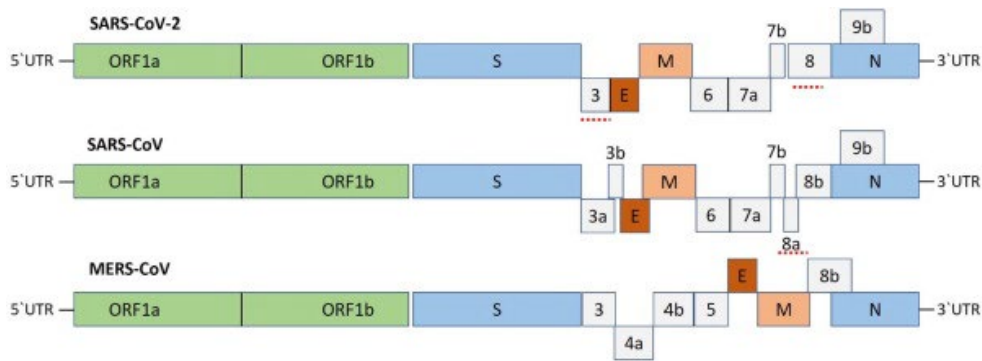


Fig. 4. Organizzazione del genoma dei betacoronavirus; il genoma del Betacoronavirus dell'uomo (SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV) comprende la regione-non tradotta-5 (5'-UTR), il frame di lettura aperto (orf) 1a/b (riquadro verde) che codifica proteine non-strutturali (nsp) per la replicazione, proteine strutturali tra cui quelle del picco (riquadro blu), l'involucro (riquadro marrone), la membrana (riquadro rosa) e le proteine del nucleocapside (riquadro ciano), le proteine accessorie (riquadro grigio-chiaro) quali orf3, 6, 7a, 7b, 8 e 9b nel genoma del SARS-CoV-2 e nella regione non-tradotta 3 (3'-UTR). Quelle punteggiate, sottolineate in rosso, sono le proteine che mostrano una variazione-chiave tra SARS-CoV-2 e SARS-CoV. La lunghezza di nsp e orfs non è rappresentata in scala (per l'interpretazione dei riferimenti al colore, in questa legenda delle figure, il lettore si riferisca alla versione web di questo articolo).

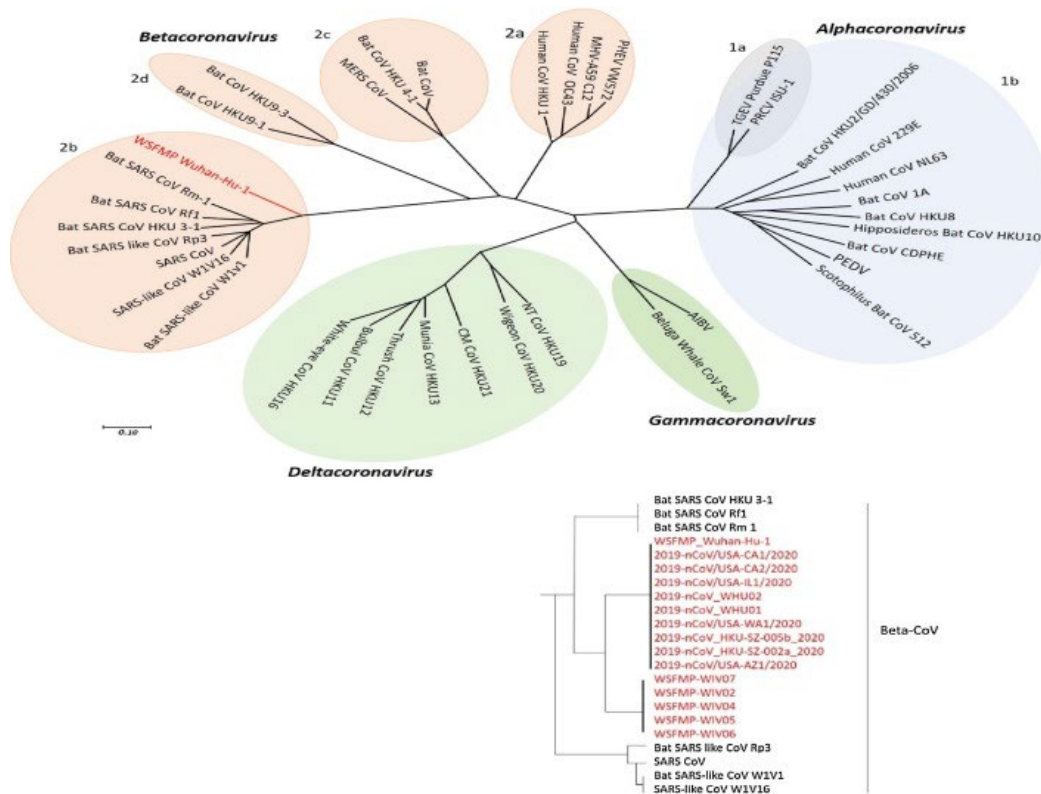


Fig. 5. Albero filogenetico dei coronavirus (il contenuto in rosso è l'ultima aggiunta del SARS-CoV-2, appena emerso, mentre il WSPMP Wuhan-Hu-1 è usato come riferimento nell'albero). L'albero filogenetico che mostra la relazione del Wuhan-Hu-1 (indicato come rosso) col coronavirus selezionato si basa su sequenze nucleotidiche del genoma completo. I virus sono raggruppati in quattro generi (prototipo mostrato): Alphacoronavirus (azzurro), Betacoronavirus (rosa), Gammacoronavirus (verde) e Deltacoronavirus (celeste).

I gruppi dei sottogruppi sono etichettati come 1a e 1b per l'Alphacoronavirus e come 2a, 2b, 2c e 2d per il Betacoronavirus. Questo albero si basa sugli alberi pubblicati dei Coronavirinae [3], [41] ed è ricostruito con sequenze dell'intera regione codificante per l'RNA-dipendente RNA polimerasi del nuovo coronavirus rappresentativo (metodo della massima verosimiglianza, usando il software MEGA 7.2). Il coronavirus della Sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV); il coronavirus correlato alla SARS (SARSr-CoV); il coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV); il virus della diarrea enterica suina (PEDV); la polmonite del mercato ittico di Wuhan (Wuhan-Hu-1). Il CoV dei pipistrelli RaTG13 ha mostrato un'identità ad alta sequenza col SARS-CoV-2 [42].

(Per l'interpretazione dei riferimenti al colore in questa legenda delle figure, il lettore si riferisca alla versione web di questo articolo.)

## **Il principale ostacolo ai progressi della ricerca**

I modelli animali svolgono un ruolo vitale nello scoprire i meccanismi della patogenicità virale, dall'ingresso alla trasmissione, e nel progettare strategie terapeutiche. In precedenza, per esaminare la replicazione del SARS-CoV, sono stati utilizzati vari modelli animali, che mostravano i sintomi di un'infezione grave [43].

Contrariamente al SARS-CoV, nessuna patogenesi del MERS-CoV è stata osservata nei piccoli animali.

I topi non sono vulnerabili alle infezioni da MERS-coronavirus, a causa della non compatibilità del recettore DPP4 [44]. Poiché l'intero genoma del nuovo coronavirus del 2019 è simile in più dell'80% al precedente CoV da pipistrello simile al SARS umano, è possibile utilizzare i modelli animali precedentemente utilizzati per il SARS-CoV, per studiare la patogenicità infettiva del SARS-CoV-2.

Il recettore delle cellule ACE2 umane è riconosciuto sia dalla SARS che dai nuovi coronavirus.

In conclusione, i criceti geneticamente modificati 'TALEN' o 'CRISPR', o altri piccoli animali, possono essere utilizzati per lo studio della patogenicità dei nuovi coronavirus.

È stato segnalato che il SARS-CoV si replica e causa una grave malattia nei ratti (F344), per cui l'analisi della sequenza ha rivelato una mutazione alla glicoproteina del picco [45]. Pertanto, questa potrebbe essere un'altra opzione adatta a sviluppare la glicoproteina di picco mirata alla terapia contro i nuovi coronavirus.

Recentemente, sono stati usati modelli di topi e isolati clinici per sviluppare una strategia terapeutica contro il COVID-19 indotto dal SARS-CoV-2 [46], [47]. In uno studio simile, una previsione dell'intelligenza artificiale è stata utilizzata per studiare il ruolo inibitorio del farmaco contro il SARS-CoV-2 [48]. I pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sono stati anche utilizzati per condurre studi clinici randomizzati [46], [49], [50].

È ora importante che gli scienziati di tutto il mondo collaborino alla progettazione di un modello adatto e studino i meccanismi *in vivo* associati alla patogenesi del SARS-CoV-2.

## **Potenziali strategie terapeutiche contro il COVID-19**

Inizialmente, la nebulizzazione degli interferoni- $\alpha$ , gli antibiotici ad ampio spettro e i farmaci antivirali sono stati usati per ridurre la carica virale [49], [51], [52]; tuttavia, solo il Remdesivir ha mostrato un impatto promettente contro il virus [53].

Il Remdesivir, da solo e in combinazione con la cloroquina o l'interferone- $\beta$ , ha bloccato in modo significativo la replicazione del SARS-CoV-2 e i pazienti sono stati dichiarati clinicamente guariti [46], [50], [52]. Vari altri antivirali sono attualmente in fase di valutazione contro l'infezione. Nafamostat, Nitazoxanide, Ribavirina, Penciclovir, Favipiravir, Ritonavir, AAK1, Baricitinib e Arbidol, testati contro l'infezione in pazienti e isolati clinici *in vitro* [46], [48], [50], [52], hanno mostrato risultati moderati.

Sono state valutate anche diverse altre combinazioni, come la combinazione tra antivirali o antibiotici con medicine tradizionali cinesi, contro l'infezione indotta dal SARS-CoV-2 nell'uomo e nei topi [46].

Recentemente, a Shanghai, i medici hanno isolato il plasma sanguigno da pazienti con COVID-19 clinicamente recuperati, e lo hanno iniettato nei pazienti infetti, che hanno mostrato risultati positivi con un rapido recupero [54]. In uno studio recente, è stato identificato che l'anticorpo monoclonale (CR3022) si lega al RBD del picco del SARS-CoV-2. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che l'epitopo dell'anticorpo non si sovrappone al dominio di legame al recettore ACE2 divergente. Il CR3022 ha il potenziale per essere sviluppato come candidato terapeutico, da solo o in combinazione con altri anticorpi neutralizzanti per la prevenzione e il trattamento dell'infezione da COVID-19 [55].

## **Vaccini per il SARS-CoV-2**

Non esiste un vaccino disponibile contro il COVID-19, mentre i vaccini o le strategie precedentemente utilizzati per sviluppare un vaccino contro il SARS-CoV possono essere efficaci. La proteina ricombinante del ceppo Urbani (AY278741) del SARS-CoV, somministrata a topi e criceti, ha portato alla produzione di anticorpi neutralizzanti e alla protezione contro il SARS-CoV [56], [57].

Il frammento di DNA, il virus intero inattivato o il ceppo vettoriale vivo del SARS-CoV (AY278741), hanno ridotto significativamente l'infezione virale in vari modelli animali [58], [59], [60], [61], [62], [63].



Diversi altri ceppi di SARS-CoV sono stati utilizzati anche per produrre vaccini inattivati o vivi, che hanno ridotto efficacemente la carica virale nei modelli animali. Questi ceppi includono: Tor2 (AY274119) [64], [65], Utah (AY714217) [66], FRA (AY310120) [59], HKU-39849 (AY278491) [57], [67], BJ01 (AY278488) [68], [69], NS1 (AY508724) [70], ZJ01 (AY297028) [70], GD01 (AY278489) [69] e GZ50 (AY304495) [71].

Tuttavia, ci sono pochi vaccini in cantiere contro il SARS-CoV-2. Il vaccino a base di mRNA, preparato dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases degli Stati Uniti contro il SARS-CoV-2 è in fase 1 di sperimentazione [72]. Il vaccino a base di DNA INO-4800 sarà presto disponibile per i test sull'uomo [73].

Il Centro Cinese per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) lavora allo sviluppo di un vaccino virale inattivato [74], [75]. Presto sarà disponibile un campione di vaccino a base di mRNA (preparato da Stermirna Therapeutics) [76]. La GeoVax-BravoVax sta lavorando allo sviluppo di un vaccino a base di Modified Vaccinia Ankara (MVA) [77]. Mentre la Clover Biopharmaceuticals sta sviluppando un vaccino ricombinante basato su subunità-trimero di proteina S per il 2019-nCoV [78].

Sebbene i team di ricerca di tutto il mondo stiano lavorando per studiare le caratteristiche-chiave, la patogenesi e le opzioni di trattamento, si ritiene necessario concentrarsi su opzioni terapeutiche competitive e sulla resistenza crociata di altri vaccini.

Ad esempio, esiste la possibilità che i vaccini per altre malattie, come la rosolia o il morbillo, possano creare una resistenza crociata per il SARS-CoV-2.

Questa affermazione di resistenza crociata si basa sulle osservazioni secondo cui, in Cina, i bambini sono stati trovati meno vulnerabili alle infezioni, rispetto alla popolazione anziana, in quanto sono in gran parte vaccinati per il morbillo.

### **Conclusioni e prospettive**

Il nuovo coronavirus è nato dal mercato ittico di Hunan a Wuhan, in Cina, dove vengono venduti pipistrelli, serpenti, procioni, zibetti delle palme e altri animali, e si è diffuso rapidamente in 109 Paesi.

La fonte zoonotica del SARS-CoV-2 non è confermata; tuttavia, l'analisi basata sulla sequenza ha suggerito pipistrelli come fonte-chiave.

È stato scoperto che la ricombinazione del DNA è coinvolta nella glicoproteina del picco che ha assortito il SARS-CoV (CoVZXC21 o CoVZC45) con l'RBD di un altro Beta CoV; quindi, questa potrebbe essere la ragione della trasmissione tra specie e dell'infezione rapida. Secondo gli alberi filogenetici, il SARS-CoV è più vicino ai CoV dei pipistrelli, simili alla SARS.

Fino ad ora, non sono stati sviluppati dei trattamenti clinici promettenti o delle strategie di prevenzione contro i coronavirus umani. Tuttavia, i ricercatori stanno lavorando per sviluppare efficaci strategie terapeutiche, per far fronte ai nuovi coronavirus.

Vari antivirali ad ampio spettro, precedentemente utilizzati contro i coronavirus influenzali, la SARS e la MERS, sono stati valutati - da soli o in combinazione - per il trattamento di pazienti con COVID-19, di modelli di topi e di isolati clinici.

Remdesivir, Lopinavir, Ritonavir e Oseltamivir hanno bloccato significativamente l'infezione da COVID-19 nei pazienti infetti. Si può concludere nel senso che l'evento di ricombinazione dell'omologo nella proteina S della regione RBD ha migliorato la capacità di trasmissione del virus. Mentre la decisione di far tornare i cittadini dalle aree infette di vari Paesi, e uno scarso controllo dei passeggeri, diventano la principale causa della diffusione del virus in altri Paesi.

Una questione ancora più importante è quella per cui dovrebbero essere progettati i vaccini e i farmaci antivirali destinati ai coronavirus umani, che potrebbero essere utilizzati contro le epidemie attuali e future.

Ci sono molte aziende che lavorano per lo sviluppo di vaccini efficaci contro il SARS-CoV-2, come la Moderna Therapeutics, la Inovio Pharmaceuticals, la Novavax, la Vir Biotechnology, la Stermirna Therapeutics, la Johnson & Johnson, la VIDO-InterVac, la GeoVax-BravoVax, la Clover Biopharmaceuticals, la CureVac e la Codagenix. Tuttavia, sono necessari rapidi studi su uomini e animali, in quanto questi vaccini richiedono ancora dai 3 ai 10 mesi, per la commercializzazione.

Ci deve essere un divieto assoluto di utilizzare animali e uccelli selvatici, come fonte di cibo.

Oltre allo sviluppo del farmaco più efficace, è richiesta anche una strategia per diagnosticare rapidamente il SARS-CoV-2 in pazienti sospetti. I segni e i sintomi del COVID-19 indotto dal SARS-CoV-2 sono un po' simili all'influenza e alle allergie stagionali (allergie ai pollini). Le persone che soffrono di influenza o di allergie stagionali possono anche presentare una temperatura che può essere rilevata dai termo-scanner; quindi, la persona sarà sospettata di aver contratto l'infezione.

Pertanto, è necessario un kit diagnostico rapido e accurato, o un misuratore per il rilevamento del SARS-CoV-2 in pazienti sospetti, poiché i test basati sulla PCR sono costosi e richiedono molto tempo.

Diversi team di medici cinesi dovrebbero essere immediatamente inviati in Europa e in altri Paesi, in particolare Spagna e Italia, per controllare l'eccessiva diffusione del COVID-19, perché i medici cinesi hanno controllato efficacemente l'epidemia in Cina e hanno limitato il tasso di mortalità a meno del 3%.

Le strategie terapeutiche utilizzate dai cinesi dovrebbero essere seguite anche da altri Paesi.

#### **Ringraziamenti**

Gli autori riconoscono la borsa di studio post-dottorato del Secondo ospedale affiliato dell'Università di Zhengzhou (per S.K).

#### **Dichiarazione di conflitti di interesse**

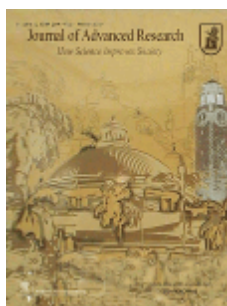
Gli autori di questo manoscritto non dichiarano alcun conflitto di interessi.

---

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>

[Journal of Advanced Research](#)

[Volume 24](#), July 2020, Pages 91-98



## **COVID-19 INFECTION: ORIGIN, TRANSMISSION, AND CHARACTERISTICS OF HUMAN CORONAVIRUSES**

Author links open overlay panel [Muhammad AdnanShereen<sup>b1</sup>](#) [SulimanKhan<sup>a1</sup>](#)

[Abeer Kazmi<sup>c</sup>](#) [NadiaBashir<sup>a</sup>](#) [Rabeea Siddique<sup>a</sup>](#)

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005> [Get rights and content](#)

Under a Creative Commons [license](#)

open access

#### **Abstract**

The coronavirus disease 19 (COVID-19) is a highly transmittable and pathogenic viral infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which emerged in Wuhan, China and spread around the world.

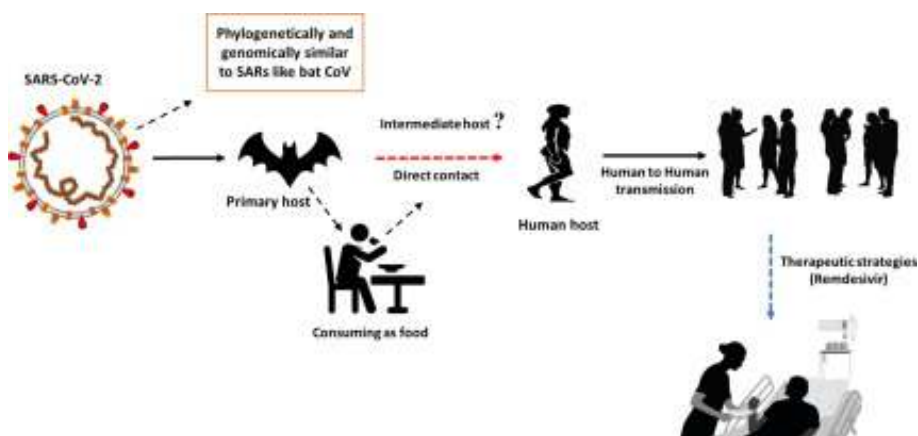
Genomic analysis revealed that SARS-CoV-2 is phylogenetically related to severe acute respiratory syndrome-like (SARS-like) bat viruses, therefore bats could be the possible primary reservoir.

The intermediate source of origin and transfer to humans is not known, however, the rapid human to human transfer has been confirmed widely.

There is no clinically approved antiviral drug or vaccine available to be used against COVID-19. However, few broad-spectrum antiviral drugs have been evaluated against COVID-19 in clinical trials, resulted in clinical recovery.

In the current review, we summarize and comparatively analyze the emergence and pathogenicity of COVID-19 infection and previous human coronaviruses severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). We also discuss the approaches for developing effective vaccines and therapeutic combinations to cope with this viral outbreak.

### Graphical abstract



### Keywords

Coronaviruses  
 COVID-19  
 Origin  
 Outbreak  
 Spread

### Introduction

Coronaviruses belong to the Coronaviridae family in the Nidovirales order. Corona represents crown-like spikes on the outer surface of the virus; thus, it was named as a coronavirus. Coronaviruses are minute in size (65–125 nm in diameter) and contain a single-stranded RNA as a nucleic material, size ranging from 26 to 32kbs in length ([Fig. 1](#)).

The subgroups of coronaviruses family are alpha ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) and delta ( $\delta$ ) coronavirus. The severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), H5N1 influenza A, H1N1 2009 and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) cause acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) which leads to pulmonary failure and result in fatality.

These viruses were thought to infect only animals until the world witnessed a severe acute respiratory syndrome (SARS) outbreak caused by SARS-CoV, 2002 in Guangdong, China [\[1\]](#).

Only a decade later, another pathogenic coronavirus, known as Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) caused an endemic in Middle Eastern countries [\[2\]](#).

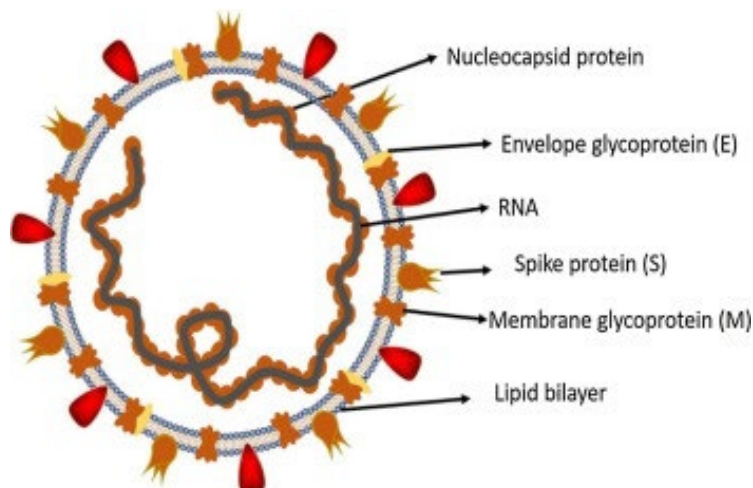


Fig. 1. Structure of respiratory syndrome causing human coronavirus.

Recently at the end of 2019, Wuhan an emerging business hub of China experienced an outbreak of a novel coronavirus that killed more than eighteen hundred and infected over seventy thousand individuals within the first fifty days of the epidemic.

This virus was reported to be a member of the  $\beta$  group of coronaviruses.

The novel virus was named as Wuhan coronavirus or 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by the Chinese researchers.

The International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) named the virus as SARS-CoV-2 and the disease as COVID-19 [3], [4], [5].

In the history, SRAS-CoV (2003) infected 8098 individuals with mortality rate of 9%, across 26 countries in the world, on the other hand, novel corona virus (2019) infected 120,000 individuals with mortality rate of 2.9%, across 109 countries, till date of this writing.

It shows that the transmission rate of SARS-CoV-2 is higher than SRAS-CoV and the reason could be genetic recombination event at S protein in the RBD region of SARS-CoV-2 may have enhanced its transmission ability.

In this review article, we discuss the origination of human coronaviruses briefly.

We further discuss the associated infectiousness and biological features of SARS and MERS with a special focus on COVID-19.

### **Comparative analysis of emergence and spreading of coronaviruses**

In 2003, the Chinese population was infected with a virus causing Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Guangdong province.

The virus was confirmed as a member of the Beta-coronavirus subgroup and was named SARS-CoV [6], [7].

The infected patients exhibited pneumonia symptoms with a diffused alveolar injury which lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS).

SARS initially emerged in Guangdong, China and then spread rapidly around the globe with more than 8000 infected persons and 776 deceases.

A decade later in 2012, a couple of Saudi Arabian nationals were diagnosed to be infected with another coronavirus.

The detected virus was confirmed as a member of coronaviruses and named as the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV).

The World health organization reported that MERS-coronavirus infected more than 2428 individuals and 838 deaths [8]. MERS-CoV is a member beta-coronavirus subgroup and phylogenetically diverse from other human-CoV.

The infection of MERS-CoV initiates from a mild upper respiratory injury while progression leads to severe respiratory disease. Similar to SARS-coronavirus, patients infected with MERS-coronavirus suffer pneumonia, followed by ARDS and renal failure [9].

Recently, by the end of 2019, WHO was informed by the Chinese government about several cases of pneumonia with unfamiliar etiology.

The outbreak was initiated from the Hunan seafood market in Wuhan city of China and rapidly infected more than 50 peoples.

The live animals are frequently sold at the Hunan seafood market such as bats, frogs, snakes, birds, marmots and rabbits [10]. On 12 January 2020, the National Health Commission of China released further details about the epidemic, suggested viral pneumonia [10].

From the sequence-based analysis of isolates from the patients, the virus was identified as a novel coronavirus.

Moreover, the genetic sequence was also provided for the diagnosis of viral infection. Initially, it was suggested that the patients infected with Wuhan coronavirus induced pneumonia in China may have visited the seafood market where live animals were sold or may have used infected animals or birds as a source of food.

However, further investigations revealed that some individuals contracted the infection even with no record of visiting the seafood market.

These observations indicated a human to the human spreading capability of this virus, which was subsequently reported in more than 100 countries in the world.

The human to the human spreading of the virus occurs due to close contact with an infected person, exposed to coughing, sneezing, respiratory droplets or aerosols.

These aerosols can penetrate the human body (lungs) via inhalation through the nose or mouth (Fig. 2) [11], [12], [13], [14].

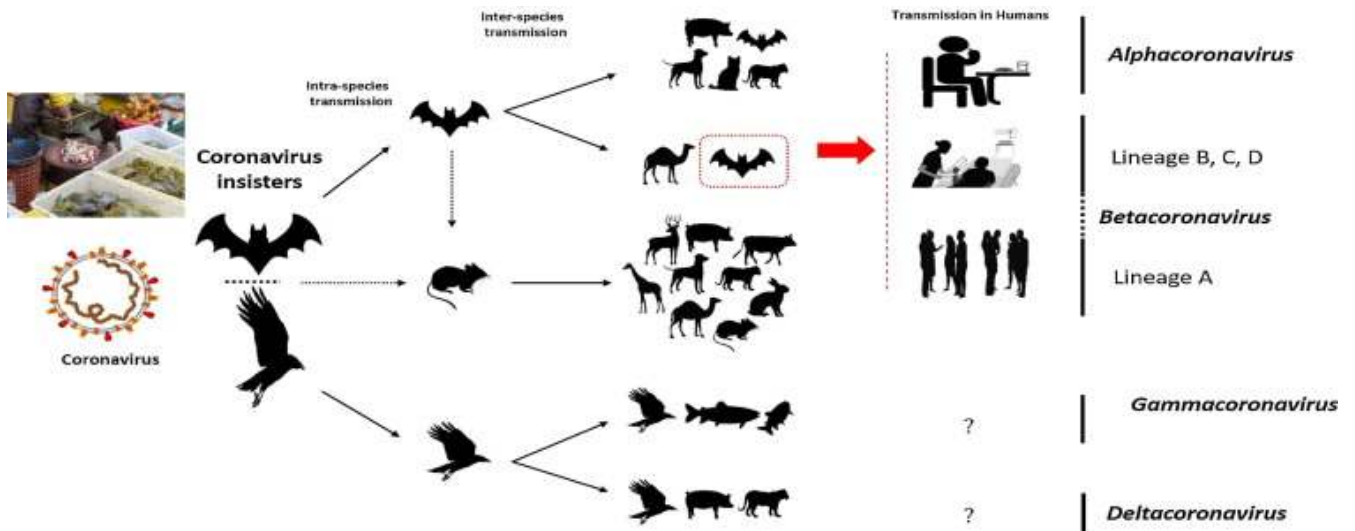


Fig. 2. The key reservoirs and mode of transmission of coronaviruses (suspected reservoirs of SARS-CoV-2 are red encircled); only  $\alpha$  and  $\beta$  coronaviruses have the ability to infect humans, the consumption of infected animal as a source of food is the major cause of animal to human transmission of the virus and due to close contact with an infected person, the virus is further transmitted to healthy persons. Dotted black arrow shows the possibility of viral transfer from bat whereas the solid black arrow represent the confirmed transfer. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

### Primary reservoirs and hosts of coronaviruses

The source of origination and transmission are important to be determined in order to develop preventive strategies to contain the infection. In the case of SARS-CoV, the researchers initially focused on raccoon dogs and palm civets as a key reservoir of infection. However, only the samples isolated from the civets at the food market showed positive results for viral RNA detection, suggesting that the civet palm might be secondary hosts [15].

In 2001 the samples were isolated from the healthy persons of Hongkong and the molecular assessment showed 2.5% frequency rate of anti-bodies against SARS-coronavirus. These indications suggested that SARS-coronavirus may be circulating in humans before causing the outbreak in 2003 [16].

Later on, Rhinolophus bats were also found to have anti-SARS-CoV antibodies suggesting the bats as a source of viral replication [17]. The Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus first emerged in 2012 in Saudi Arabia [9]. MERS-coronavirus also pertains to beta-coronavirus and having camels as a zoonotic source or primary host [18]. In a recent study, MERS-coronavirus was also detected in Pipistrellus and Perimyotis bats [19], proffering that bats are the key host and transmitting medium of the virus [20], [21].

Initially, a group of researchers suggested snakes be the possible host, however, after genomic similarity findings of novel coronavirus with SARS-like bat viruses supported the statement that not snakes but only bats could be the key reservoirs (Table 1) [22], [23].

Further analysis of homologous recombination revealed that receptor binding spike glycoprotein of novel coronavirus is developed from a SARS-CoV (CoVZXC21 or CoVZC45) and a yet unknown Beta-CoV [24].

Nonetheless, to eradicate the virus, more work is required to be done in the aspects of the identification of the intermediate zoonotic source that caused the transmission of the virus to humans.

Table 1. Comparative analysis of biological features of SARS-CoV and SARS-CoV-2.

| Features                     | SARS-CoV  | SARS-CoV-2                           | Reference         |
|------------------------------|---|--------------------------------------|-------------------|
| Emergence date               | November 2002   | December 2019                        | [37], [79], [80], |
| Area of emergence            | Guangdong, China  | Wuhan, China                         | [81]              |
| Date of fully controlled     | July 2003   | Not controlled yet                   |                   |
| Key hosts                    | Bat, palm civets and Raccoon dogs   | Bat                                  | [22], [82], [83]  |
| Number of countries infected | 26  | 109                                  | [84]              |
| Entry receptor in humans     | ACE2 receptor   | ACE2 receptor                        | [22], [55], [85]  |
| Sign and symptoms            | fever, malaise, myalgia, headache, shivering, cough and shortness of breath | Cough, fever and shortness of breath | [12], [23], [85]  |
| Disease caused               | SARS, ARDS  | SARS, COVID-19                       | [85], [86]        |
| Total infected patients      | 8098  | 123882                               |                   |
| Total recovered patients     | 7322  | 67051                                | [84]              |

### Key features and entry mechanism of human coronaviruses

All coronaviruses contain specific genes in ORF1 downstream regions that encode proteins for viral replication, nucleocapsid and spikes formation [25].

The glycoprotein spikes on the outer surface of coronaviruses are responsible for the attachment and entry of the virus to host cells (Fig. 1). The receptor-binding domain (RBD) is loosely attached among virus, therefore, the virus may infect multiple hosts [26], [27].

Other coronaviruses mostly recognize aminopeptidases or carbohydrates as a key receptor for entry to human cells while SARS-CoV and MERS-CoV recognize exopeptidases [2]. The entry mechanism of a coronavirus depends upon cellular proteases which include, human airway trypsin-like protease (HAT), cathepsins and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) that split the spike protein and establish further penetration changes [28], [29]. MERS-coronavirus employs dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), while HCoV-NL63 and SARS-coronavirus require angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a key receptor [2], [26].

SARS-CoV-2 possesses the typical coronavirus structure with spike protein and also expressed other polyproteins, nucleoproteins, and membrane proteins, such as RNA polymerase, 3-chymotrypsin-like protease, papain-like protease, helicase, glycoprotein, and accessory proteins [30], [31]. The spike protein of SARS-CoV-2 contains a 3-D structure in the RBD region to maintain the van der Waals forces [32].

The 394 glutamine residue in the RBD region of SARS-CoV-2 is recognized by the critical lysine 31 residue on the human ACE2 receptor [33]. The entire mechanism of pathogenicity of SARS-CoV-2, from attachment to replication is well mentioned in Fig. 3.

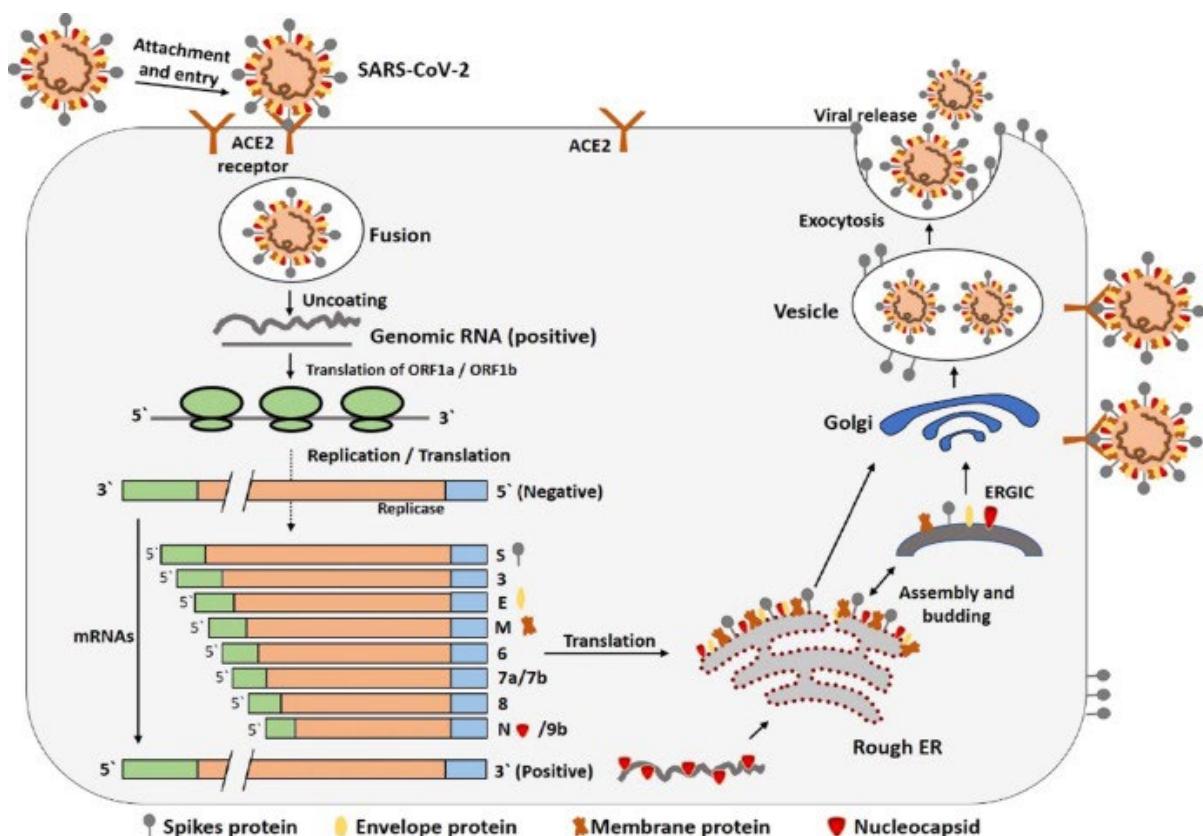


Fig. 3. The life cycle of SARS-CoV-2 in host cells; begins its life cycle when S protein binds to the cellular receptor ACE2. After receptor binding, the conformation change in the S protein facilitates viral envelope fusion with the cell membrane through the endosomal pathway. Then SARS-CoV-2 releases RNA into the host cell. Genome RNA is translated into viral replicase polyproteins pp1a and 1ab, which are then cleaved into small products by viral proteinases. The polymerase produces a series of subgenomic mRNAs by discontinuous transcription and finally translated into relevant viral proteins. Viral proteins and genome RNA are subsequently assembled into virions in the ER and Golgi and then transported via vesicles and released out of the cell. ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; ER, endoplasmic reticulum; ERGIC, ER-Golgi intermediate compartment.

### Genomic variations in SARS-CoV-2

The genome of the SARS-CoV-2 has been reported over 80% identical to the previous human coronavirus (SARS-like bat CoV) [34].

The Structural proteins are encoded by the four structural genes, including spike (S), envelope (E), membrane (M) and nucleocapsid (N) genes. The *orf1ab* is the largest gene in SARS-CoV-2 which encodes the pp1ab protein and 15 nsps. The *orf1a* gene encodes for pp1a protein which also contains 10 nsps [34], [35], [36].

According to the evolutionary tree, SARS-CoV-2 lies close to the group of SARS-coronaviruses [37], [38] (Fig. 5).

Recent studies have indicated notable variations in SARS-CoV and SARS-CoV-2 such as the absence of 8a protein and fluctuation in the number of amino acids in 8b and 3c protein in SARS-CoV-2 [34] (Fig. 4).

It is also reported that Spike glycoprotein of the Wuhan coronavirus is modified via homologous recombination. The spike glycoprotein of SARS-CoV-2 is the mixture of bat SARS-CoV and a not known Beta-CoV [38].

In a fluorescent study, it was confirmed that the SARS-CoV-2 also uses the same ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) cell receptor and mechanism for the entry to host cell which is previously used by the SARS-CoV [39], [40].

The single N501T mutation in SARS-CoV-2's Spike protein may have significantly enhanced its binding affinity for ACE2 [33].

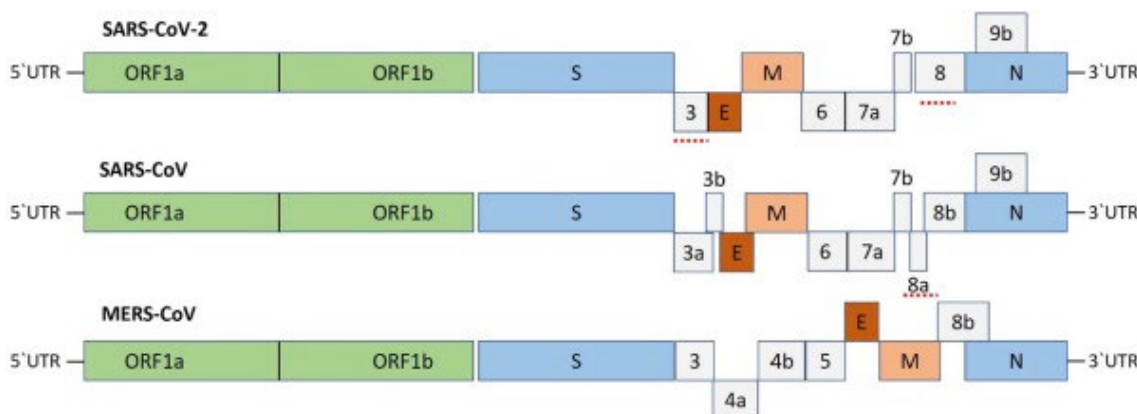


Fig. 4. Betacoronaviruses genome organization; The Betacoronavirus for human (SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV) genome comprises of the 5'-untranslated region (5'-UTR), open reading frame (orf) 1a/b (green box) encoding non-structural proteins (nsp) for replication, structural proteins including spike (blue box), envelop (maroon box), membrane (pink box), and nucleocapsid (cyan box) proteins, accessory proteins (light gray boxes) such as orf 3, 6, 7a, 7b, 8 and 9b in the SARS-CoV-2 genome, and the 3'-untranslated region (3'-UTR). The dotted underlined in red are the protein which shows key variation between SARS-CoV-2 and SARS-CoV. The length of nsps and orfs are not drawn in scale. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

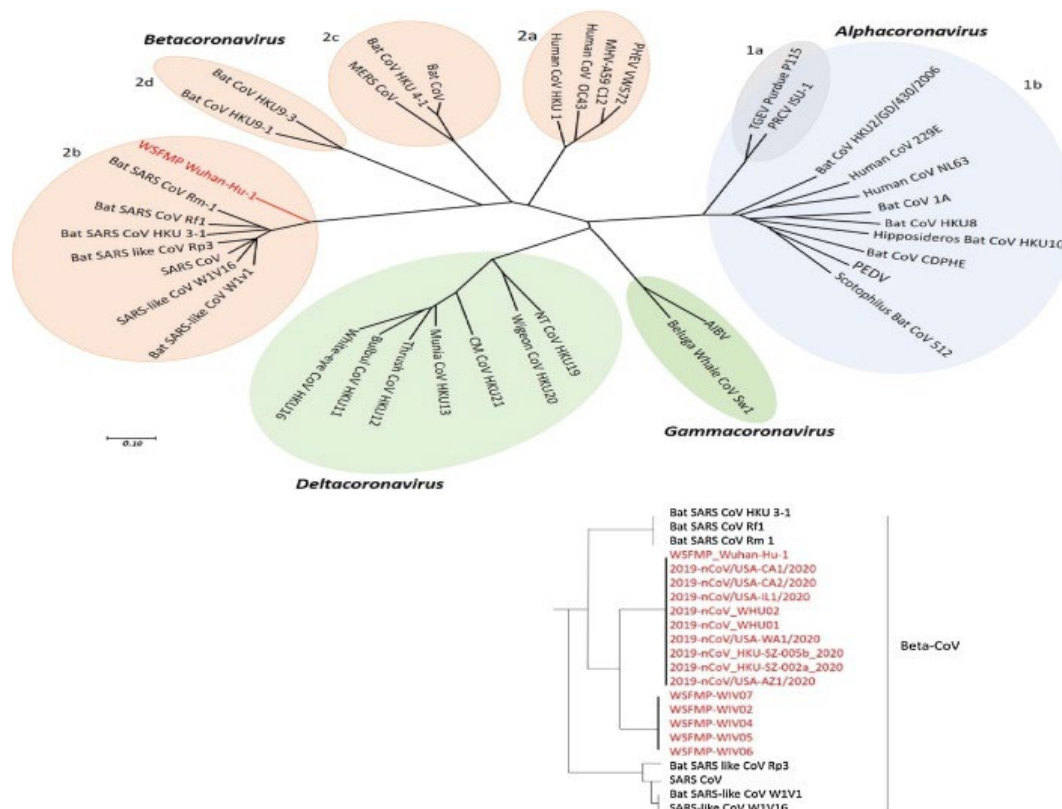


Fig. 5. Phylogenetic tree of coronaviruses (content in red is the latest addition of newly emerged SARS-CoV-2 and WSPMP Wuhan-Hu-1 is used as a reference in the tree); The phylogenetic tree showing the relationship of Wuhan-Hu-1 (denoted as red) to selected coronavirus is based on nucleotide sequences of the complete genome. The viruses are grouped into four genera (prototype shown): Alphacoronavirus (sky blue), Betacoronavirus (pink), Gammacoronavirus (green) and Deltacoronavirus (light blue). Subgroup clusters are labeled as 1a and 1b for the Alphacoronavirus and 2a, 2b, 2c, and 2d for the Betacoronavirus. This tree is based on the published trees of Coronavirinae [3], [41] and reconstructed with sequences of the complete RNA- dependent RNA polymerase- coding region of the representative novel coronaviruses (maximum likelihood method using MEGA 7.2 software). severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS- CoV); SARS- related coronavirus (SARSr- CoV); the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS- CoV); porcine enteric diarrhea virus (PEDV); Wuhan seafood market pneumonia (Wuhan-Hu-1). Bat CoV RaTG13 Showed high sequence identity to SARS-CoV-2 [42]. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

### The major obstacle in research progress

Animal models play a vital role to uncover the mechanisms of viral pathogenicity from the entrance to the transmission and designing therapeutic strategies. Previously, to examine the replication of SARS-CoV, various animal models were used which showed the symptoms of severe infection [43]. In contrast to SARS-CoV, no MERS-CoV pathogenesis was observed in small animals.

Mice are not vulnerable to infection by MERS-coronavirus due to the non-compatibility of the DPP4 receptor [44]. As the entire genome of the 2019-novel coronavirus is more than 80% similar to the previous human SARS-like bat CoV, previously used animal models for SARS-CoV can be utilized to study the infectious pathogenicity of SARS-CoV-2. The human ACE2 cell receptor is recognized by both SARS and Novel coronaviruses.

Conclusively, TALEN or CRISPR-mediated genetically modified hamsters or other small animals can be utilized for the study of the pathogenicity of novel coronaviruses. SARS-CoV has been reported to replicate and cause severe disease in Rats (F344), where the sequence analysis revealed a mutation at spike glycoprotein [45].

Thus, it could be another suitable option to develop spike glycoprotein targeting therapeutics against novel coronaviruses. Recently, mice models and clinical isolates were used to develop any therapeutic strategy against SARS-CoV-2 induced COVID-19 [46], [47]. In a similar study, artificial intelligence prediction was used to investigate the inhibitory role of the drug against SARS-CoV-2 [48]. SARS-CoV-2 infected patients were also used to conduct randomized clinical trials [46], [49], [50]. It is now important that the scientists worldwide collaborate the design a suitable model and investigate the in vivo mechanisms associated with pathogenesis of SARS-CoV-2.

### Potential therapeutic strategies against COVID-19

Initially, interferons- $\alpha$  nebulization, broad-spectrum antibiotics, and anti-viral drugs were used to reduce the viral load [49], [51], [52], however, only remdesivir has shown promising impact against the virus [53]. Remdesivir only and in combination with chloroquine or interferon beta significantly blocked the SARS-CoV-2 replication and patients were declared as clinically recovered [46], [50], [52].

Various other anti-virals are currently being evaluated against infection. Nafamostat, Nitazoxanide, Ribavirin, Penciclovir, Favipiravir, Ritonavir, AAK1, Baricitinib, and Arbidol exhibited moderate results when tested against infection in patients and *in-vitro* clinical isolates [46], [48], [50], [52]. Several other combinations, such as combining the antiviral or antibiotics with traditional Chinese medicines were also evaluated against SARS-CoV-2 induced infection in humans and mice [46].

Recently in Shanghai, doctors isolated the blood plasma from clinically recovered patients of COVID-19 and injected it in the infected patients who showed positive results with rapid recovery [54]. In a recent study, it was identified that monoclonal antibody (CR3022) binds with the spike RBD of SARS-CoV-2.

This is likely due to the antibody's epitope not overlapping with the divergent ACE2 receptor-binding motif. CR3022 has the potential to be developed as a therapeutic candidate, alone or in combination with other neutralizing antibodies for the prevention and treatment of COVID-19 infection [55].

### Vaccines for SARS-CoV-2

There is no available vaccine against COVID-19, while previous vaccines or strategies used to develop a vaccine against SARS-CoV can be effective. Recombinant protein from the Urbani (AY278741) strain of SARS-CoV was administered to mice and hamsters, resulted in the production of neutralizing antibodies and protection against SARS-CoV [56], [57]. The DNA fragment, inactivated whole virus or live-vectored strain of SARS-CoV (AY278741), significantly reduced the viral infection in various animal models [58], [59], [60], [61], [62], [63].

Different other strains of SARS-CoV were also used to produce inactivated or live-vectored vaccines which efficiently reduced the viral load in animal models. These strains include, Tor2 (AY274119) [64], [65], Utah (AY714217) [66], FRA (AY310120) [59], HKU-39849 (AY278491) [57], [67], BJ01 (AY278488) [68], [69], NS1 (AY508724) [70], ZJ01 (AY297028) [70], GD01 (AY278489) [69] and GZ50 (AY304495) [71]. However, there are few vaccines in the pipeline against SARS-CoV-2.



The mRNA based vaccine prepared by the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases against SARS-CoV-2 is under phase 1 trial [72]. INO-4800-DNA based vaccine will be soon available for human testing [73]. Chinese Centre for Disease Control and Prevention (CDC) working on the development of an inactivated virus vaccine [74], [75]. Soon mRNA based vaccine's sample (prepared by Stermirna Therapeutics) will be available [76]. GeoVax-BravoVax is working to develop a Modified Vaccina Ankara (MVA) based vaccine [77]. While Clover Biopharmaceuticals is developing a recombinant 2019-nCoV S protein subunit-trimer based vaccine [78].

Although research teams all over the world are working to investigate the key features, pathogenesis and treatment options, it is deemed necessary to focus on competitive therapeutic options and cross-resistance of other vaccines. For instance, there is a possibility that vaccines for other diseases such as rubella or measles can create cross-resistance for SARS-CoV-2. This statement of cross-resistance is based on the observations that children in china were found less vulnerable to infection as compared to the elder population, while children are being largely vaccinated for measles in China.

### **Conclusion and perspective**

The novel coronavirus originated from the Hunan seafood market at Wuhan, China where bats, snakes, raccoon dogs, palm civets, and other animals are sold, and rapidly spread up to 109 countries. The zoonotic source of SARS-CoV-2 is not confirmed, however, sequence-based analysis suggested bats as the key reservoir. DNA recombination was found to be involved at spike glycoprotein which assorted SARS-CoV (CoVZXC21 or CoVZC45) with the RBD of another Beta CoV, thus could be the reason for cross-species transmission and rapid infection. According to phylogenetic trees, SARS-CoV is closer to SARS-like bat CoVs.

Until now, no promising clinical treatments or prevention strategies have been developed against human coronaviruses. However, the researchers are working to develop efficient therapeutic strategies to cope with the novel coronaviruses. Various broad-spectrum antivirals previously used against influenza, SARS and MERS coronaviruses have been evaluated either alone or in combinations to treat COVID-19 patients, mice models, and clinical isolates.

Remdesivir, Lopinavir, Ritonavir, and Oseltamivir significantly blocked the COVID-19 infection in infected patients.

It can be concluded that the homologous recombination event at the S protein of RBD region enhanced the transmission ability of the virus. While the decision of bring back the nationals from infected area by various countries and poor screening of passengers, become the leading cause of spreading virus in others countries.

Most importantly, human coronaviruses targeting vaccines and antiviral drugs should be designed that could be used against the current as well as future epidemics. There are many companies working for the development of effective SARS-CoV-2 vaccines, such as Moderna Therapeutics, Inovio Pharmaceuticals, Novavax, Vir Biotechnology, Stermirna Therapeutics, Johnson & Johnson, VIDO-InterVac, GeoVax-BravoVax, Clover Biopharmaceuticals, CureVac, and Codagenix. But there is a need for rapid human and animal-based trails as these vaccines still require 3–10 months for commercialization.

There must be a complete ban on utilizing wild animals and birds as a source of food. Beside the development of most efficient drug, a strategy to rapidly diagnose SARS-CoV-2 in suspected patient is also required. The signs and symptoms of SARS-CoV-2 induced COVID-19 are a bit similar to influenza and seasonal allergies (pollen allergies). Person suffering from influenza or seasonal allergy may also exhibit temprature which can be detected by thermo-scanners, hence the person will become suspected.

Therefore, an accurate and rapid diagnostic kit or meter for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients is required, as the PCR based testing is expensive and time consuming.

Different teams of Chinese doctors should immediately sent to European and other countries, especially spain and Italy to control the over spread of COVID-19, because Chinese doctors have efficiently controlled the outbreak in china and limited the mortality rate to less than 3% only. The therapeutic strategies used by Chinese, should also be followed by other countries.

### **Acknowledgments**

The authors acknowledge the Postdoctoral grant from The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University (for S.K).

### **Declaration of Competing Interest**

The authors of this manuscript declare no conflict of interest.