

Pathologe 2021 · 42:149–154

<https://doi.org/10.1007/s00292-021-00923-y>

Angenommen: 29. Januar 2021

Online publiziert: 1. März 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Schwerpunktherausgeber

W. Roth, Mainz

P. Boor, Aachen



Coronaviren umfassen eine eigene Virusfamilie, die in zahlreiche Genera unterteilt werden kann. Sie sind seit mehreren Jahrzehnten bekannt und zirkulieren in Tieren und im Menschen. Die einzelnen Vertreter unterscheiden sich teilweise hinsichtlich ihrer Genomorganisation oder Replikation. Erkrankungen gehen meist mit milden Symptomen einher und können wie andere virale Infektionen auch asymptomatisch verlaufen. Erkrankungen mit SARS-CoV-2 können wie auch bei SARS und MERS mit schwerwiegenden Schädigungen, wie beispielsweise (Mikro-)Thrombosen einhergehen.

Humane Coronaviren sind bereits seit circa 1966 bekannt und gemäß ihrer charakteristischen Oberflächenproteine nach dem lateinischen Wort „Corona“ (Strahlenkranz) benannt [6, 11, 54]. Aufgrund ihrer Morphologie bilden sie eine eigene Familie und gehören der Ordnung Nidovirales an [44]. Coronaviren zirkulieren in zahlreichen Tieren wie Mäusen, Schweinen, Rindern und Fledermäusen. Speziell Coronavirusinfektionen bei Nutztieren können in der Viehzucht schwere wirtschaftliche Folgen haben [49]. Die humanpathogenen Coronaviren umfassen die endemischen α -Coronaviren CoV-229E und NL63 sowie die β -Coronaviren CoV-HKU1 und OC43 (Abb. 1), die seit Jahrzehnten in der Bevölkerung zirkulieren [11, 44, 54]. Nach den Ausbrüchen der Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV im Jahr 2003 und 2012 folgte Ende 2019 in China der Ausbruch eines neuartigen Coronavirus,

Selina Traxler¹ · Michael Schindler² · Hans Bösmüller¹ · Karin Klingel¹¹ Institut für Pathologie und Neuropathologie, Molekulare Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland² Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie, Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Biologie und Pathologie von Coronaviren

das seither weltweit zirkuliert und die Gesundheitssysteme sowie die Patientenversorgung an seine Grenzen bringt [33, 43, 49, 56, 58]. Basierend auf der Phylogenie, Taxonomie und dem Krankheitsbild wurde diese neue Virusspezies den Coronaviren, die ein schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS-CoVs) verursachen können, zugeordnet und vom Internationalen Komitee für Virustaxonomie als SARS-CoV-2 benannt [14]. SARS-CoV-2 weist dabei wie SARS-CoV und MERS-CoV ähnliche Genomsequenzen zu den in Tieren zirkulierenden Coronaviren auf und wurde höchstwahrscheinlich mittels Zoonose auf den Menschen übertragen. Die größten Sequenzhomologien von SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 wurden zu in Fledermäusen, Dromedaren oder dem Pangolin zirkulierenden Coronaviren beschrieben [2, 16, 24, 34, 35].

Die Übertragung der Coronaviren erfolgt sowohl im Tierreich als auch beim Menschen hauptsächlich über Tröpfcheninfektionen [22, 44]. Während Erkrankte mit einem endemischen Coronavirus oder SARS-CoV in der Regel erst mit Symptombeginn infektiös sind, kann SARS-CoV-2 bereits vor Symptombeginn verbreitet werden. Dadurch steigt das Infektionsrisiko mit SARS-CoV-2 in der Bevölkerung erheblich an. Zusätzlich tragen hierbei Ansteckungen über Aerosole einen erheblichen Anteil zum Infektionsgeschehen bei, das die Eindämmung von Infektionsketten erschwert [7, 44, 49, 53].

Virologie und Biologie der Coronaviren

Coronaviren sind einzelsträngige RNA-Viren mit Plusstrangorientierung, sphärischer Struktur und einem Durchmesser von 80–120 nm [3, 6, 22, 40]. Im Vergleich zu anderen RNA-Viren weisen Coronaviren mit einer Länge von circa 30.000 Basen das größte Genom auf [22]. Die Genomorganisation der Coronaviren, die sich unter anderem durch ribosomale Leserasterverschiebungen im Replikationszyklus, spezielle Nichtstrukturproteine und enzymatische Aktivitäten auszeichnet, ist hierbei besonders hervorzuheben [22, 49]. Neben den charakteristischen Spikeproteinen auf der Oberfläche ist das umhüllte Nukleokapsid aus helikalen, symmetrisch angeordneten Nukleokapsiden aufgebaut [22]. Das Virusgenom organisiert sich hauptsächlich durch die am 3'-Ende des Genoms codierten folgenden 4 Proteine [22, 38, 44]:

Das *Spikeprotein (S-Protein)* umfasst circa 150 kDa und ermöglicht den Coronaviren den Eintritt in die Zelle des jeweiligen Wirtes [22]. Die Spikestruktur kommt durch ausgebildete Homotrimerie aus Glykoproteinen zustande [5, 19, 22].

Das S-Protein fungiert als Klasse-1-Fusionsprotein und setzt sich aus 2 Unter-

Mehr Informationen zum Thema

- <https://www.herzstiftung.de/herzstiftung-und-forschung/forschung-und-foerderung/forschungsprojekte/covid-19-projektfoerderung>
- <https://www.esccardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>

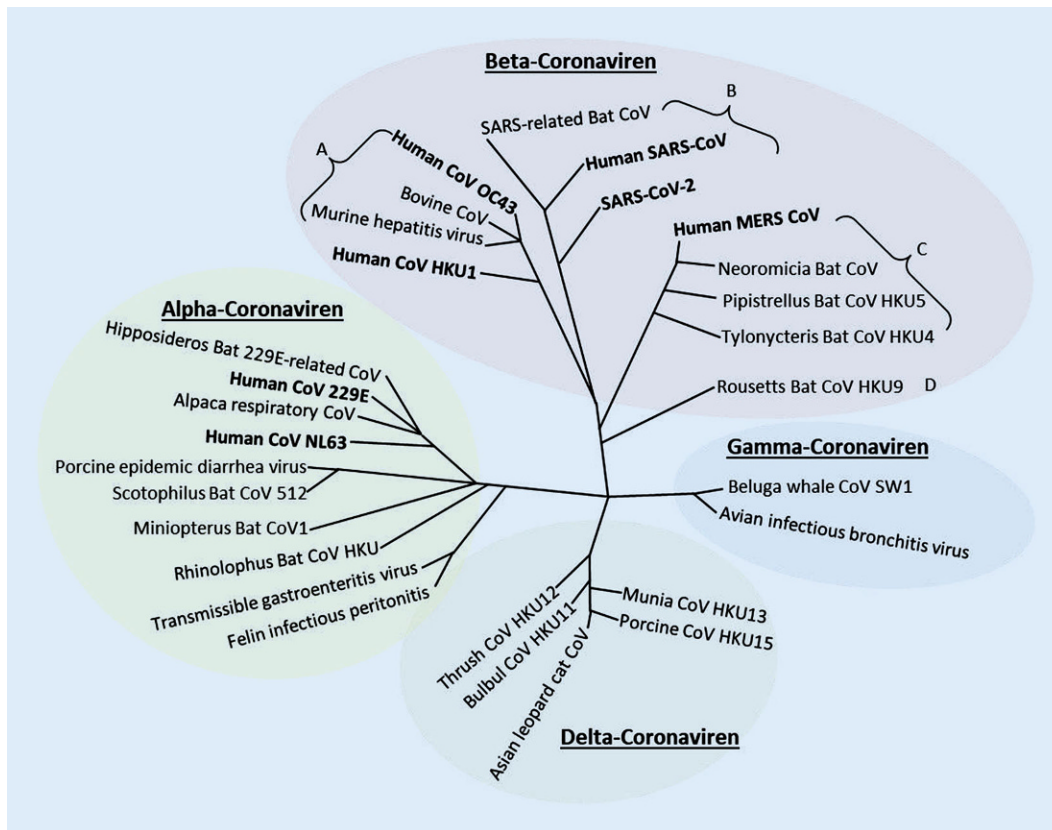


Abb. 1 ◀ Phylogenetische Klassifizierung der Coronaviren. (Modifiziert nach Peiris [44])

einheiten, der Rezeptorbindungsdomäne S1 und dem Stiel des Spikeproteins, S2 zusammen, die beim Bindungsprozess an die Wirtszelle mittels Furin-ähnlicher Proteasen gespalten werden [9, 15, 22, 36, 37, 39].

Das *Membranprotein (M-Protein)* verleiht mit circa 25–30 kDa den Coronaviren ihre typische Struktur [6, 22, 44]. Spezielle Dimerstrukturen sollen durch Konformationsänderungen die Membrankrümmung und Bindung an das Nukleokapsid im M-Protein aktiv fördern [22, 41].

Das *Hüllprotein (E-Protein)* mit circa 8–10 kDa hat höchstwahrscheinlich eine Funktion als Transmembranprotein mit Ionenkanalaktivität [17, 22, 42]. Das einzige im Nukleokapsid vorhandene *Nukleokapsidprotein (N-Protein)*, kann durch seine C- und N-terminale Domäne RNA binden [13, 22]. Die Bindung des N- an das nsp3-Protein des Replikasekomplexes und des M-Proteins verbessert die Wechselwirkungen zwischen viralem Genom und dem Replikase-Transkriptase-Komplex, was sich positiv auf den Zusammenbau der Viren

und deren Stabilität auswirkt [21, 22, 27, 28, 37].

Genomorganisation und Replikation der Coronaviren

Das *Replikasegen* (20 kb) macht ungefähr zwei Drittel des Genoms aus [22] und umfasst Steuerungssequenzen sowie eine nichttranslatierte Region (UTR) mit Haarnadelschleifen, die Funktionen in der RNA-Replikation, Transkription und der RNA-Synthese aufweisen [2, 22, 57].

Coronaviren binden über die S1-Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des S-Proteins an die Oberfläche der Wirtszelle (Abb. 2, Schritt 0), die sich je nach Virus am N-terminalen Ende oder, wie im Falle von SARS-CoV, am C-Terminus befindet [5, 9, 22, 55]. Bei der Bindung der α -Coronaviren sind Aminopeptidasen [22, 55] involviert, wohingegen MERS-CoV die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) nutzt [22, 46]. SARS-CoV-2 bindet wie SARS-CoV und HCoV-NL63 an ACE2 („angiotensin-converting enzyme 2“), eine Protease, welche Angiotensin II zunächst bindet und anschließend spaltet.

Diese Bindung wird durch verschiedene Lektine verstärkt [35, 37, 49]. Coronaviren mit *Hemagglutininesterase (HE)* nutzen zur Bindung zusätzlich 9-O-acetylierte Neuraminsäurereste, wodurch Zelleintritt und Virusausbreitung in der Schleimhaut erleichtert werden [26, 31].

Die anschließende Aufnahme der Partikel in das Zellinnere erfolgt mittels rezeptorvermittelter Endozytose bzw. Membranfusion (Abb. 2, Schritt 1; [2, 22, 30, 44]). Es folgt eine pH-abhängige proteolytische Abspaltung des S-Proteins durch unterschiedliche Proteasen [22, 37, 38], bei der es sich bei SARS-CoV und SARS-CoV-2 um die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2) und Cathepsin handelt [2, 4, 37, 39]. Zur Abspaltung des S-Proteins wird die RBD zunächst von der Fusionsdomäne getrennt und das Fusionspeptid anschließend freigesetzt. Dieses wird in die Membran eingefügt, wodurch Virus- und Zellmembran verschmelzen und das Virusgenom ins Zytoplasma freigesetzt wird (Abb. 2, Schritt 2; [9, 37, 38]).

Die Replikationsschritte erfolgen im Zytoplasma der Zelle. Aus der genom-

schen positiv orientierten einzelsträngigen RNA (+ss gRNA) werden zunächst aus den offenen Leserastern ORF1a und ORF1b die 2 Polyproteinuntereinheiten pp1a und pp1ab translatiert (▣ **Abb. 2**, Schritt 3; [22, 49, 59]). Darin enthaltene Proteasen spalten diese in 16 Nichtstrukturproteine (NSPs), wovon das NSP12 die RNA-abhängige RNA-Polymerase darstellt [2, 59]. Die NSPs bilden einen Replikase-Transkriptase-Komplex (RTK; ▣ **Abb. 2**, Schritt 4). Mittels viraler Replikationsorganellen wie perinukleären Doppelmembranvesikel (DMVs), gewundenen Membranen (CMs) und kleinen offenen Doppelmembrankugeln (DMS) werden die Bedingungen für die Replikation der gRNA (▣ **Abb. 2**, Schritt 5) und die verschachtelte Transkription der subgenomischen mRNAs (sg mRNAs; ▣ **Abb. 2**, Schritt 6) geschaffen [2, 22, 38, 44, 49]. Diese erfolgt, charakteristisch für die Nidovirales, mit Ausbildung von „nested“ Transkripten [2, 44, 59]. Mit RBA-Helikasen, Exo- und Endoribonukleasen wird der negativ orientierte Gegenstrang der gRNA synthetisiert, welcher als Matrize für die Synthese neuer Virusgenome und sg mRNAs dient [22, 37]. Die Transkription des RNA-Strangs mit Negativorientierung wird durch eine spezielle, die Transkription regulierende Sequenz (TRS) unterbrochen und an einer anderen Position, der Leadersequenz (TRS-L), fortgeführt. Dadurch kann es zu Wechselwirkungen zwischen den TRS des synthetisierten RNA-Strangs mit Negativorientierung und der +ss gRNA kommen. Die erneute RNA-Synthese an der TRS-L-Region geht mit dem Einfügen einer Kopie der Leadersequenz mit Negativorientierung einher. Aus diesen neu gebildeten subgenomischen RNAs mit Negativorientierung wird schließlich die sg mRNA mit Positivorientierung synthetisiert, woraus die strukturellen und akzessorischen Proteine hervorgehen [22, 49].

Merke. Die Replikation der Coronaviren erfolgt diskontinuierlich über verschachtelte Transkripte.

Nach Translation der S-, E- und M-Proteine werden diese in das endoplasmati-

Pathologie 2021 · 42:149–154
<https://doi.org/10.1007/s00292-021-00923-y>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

S. Traxler · M. Schindler · H. Bösmüller · K. Klingel

Biologie und Pathologie von Coronaviren

Zusammenfassung

Aktuell dauert die Pandemie mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 an. Dieses neue Virus gehört zur Familie der Coronaviren, deren erste Vertreter bereits in den 1960er-Jahren entdeckt wurden. Die in Tieren und dem Menschen zirkulierenden Coronaviren weisen dabei teilweise Gemeinsamkeiten, aber auch erhebliche Unterschiede in ihrer Biologie und Pathologie auf. Neben klassischen Erkältungssymptomen und gastroenterologischen Symptomen können das neuartige SARS-CoV-2 und die vorangegangenen Coronaviren SARS-CoV und MERS-CoV auch schwerwiegende Beeinträchtigungen der Lunge und anderer Organe wie dem Herz hervorrufen.

Schlüsselwörter

MERS-CoV · Pandemien · Lungenversagen · RNA-Viren · SARS-CoV-2

Biology and pathology of coronaviruses

Abstract

The worldwide novel coronavirus SARS-CoV-2 pandemic is ongoing. SARS-CoV-2 belongs to the coronavirus family, the first representatives of which have been known since the 1960s. Coronaviruses are present in animals and humans and show similarities as well as differences in their biology and pathology regarding each genus. Besides mild flu-like and gastroenterological symptoms, SARS-CoV-2 can lead to dysfunctions of the lungs and other organs including the heart as already observed during SARS and MERS infections.

Keywords

Middle east respiratory syndrome coronavirus · Pandemics · Respiratory distress syndrome · RNA viruses · SARS-CoV-2

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

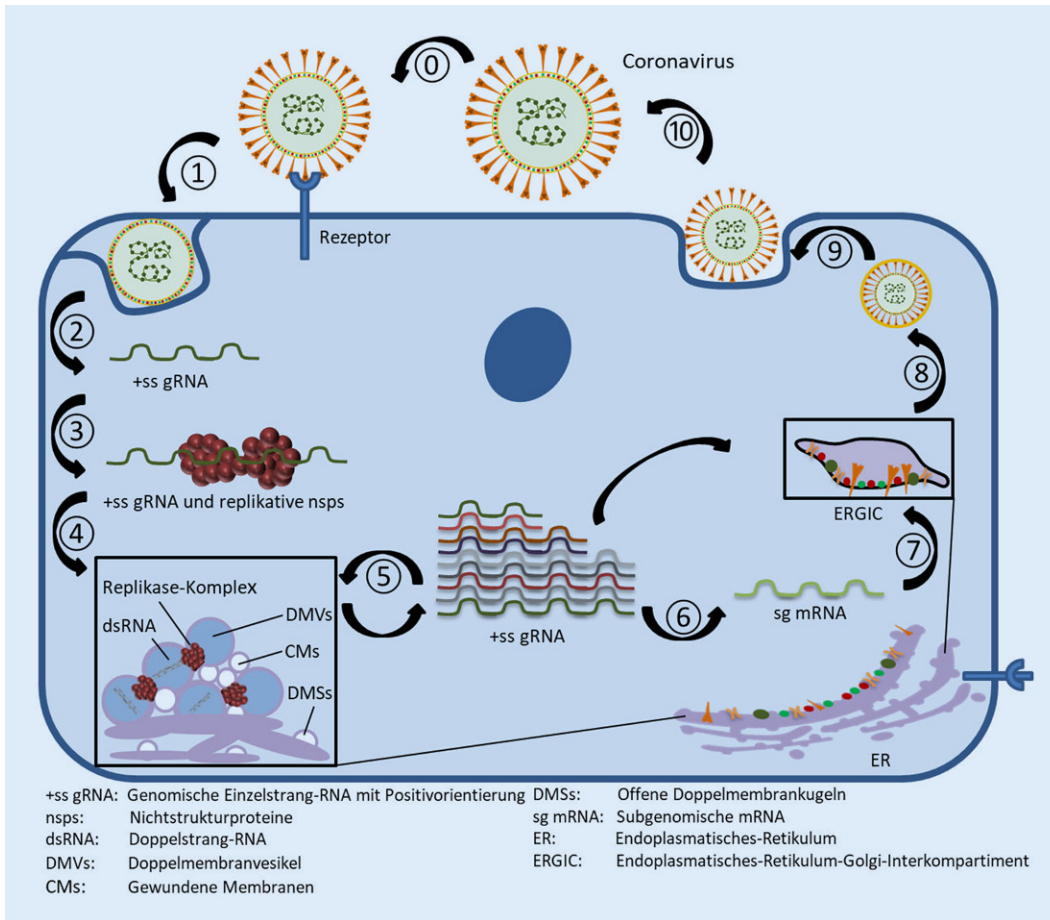


Abb. 2 ◀ Lebenszyklus der Coronaviren in einer Wirtszelle. (Angelehnt an Alnagreh et al. [2], Jiang et al. [30] und V'kovski et al. [49])

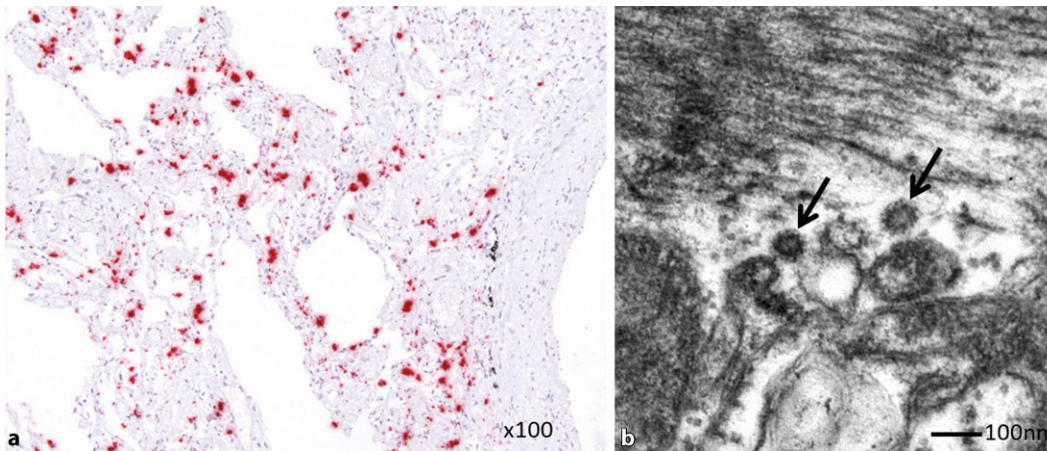


Abb. 3 ◀ Nachweis von SARS-CoV-2 RNA in einer Lunge (Autopsie) mittels In-situ-Hybridisierung (a) und SARS-CoV-2-Viruspartikel im Myokard (Endomyokardbiopsie) eines 27-jährigen Patienten mittels Elektronenmikroskopie (b). (Mit freundlicher Genehmigung Bojkova et al. [8])

sche Retikulum (ER) entlassen (Abb. 2, Schritt 6). Über den sekretorischen Stoffwechselweg gelangen die Proteine in das Endoplasmatische-Retikulum-Golgi-Interkompartiment (ERGIC; Abb. 2, Schritt 7; [37, 48]). Dort erfolgt die Verkapselung der Vesikel durch das N-Protein und die Freisetzung in das Lumen des ERs. Die Golgi-Vesikel transportieren die Viruspartikel zur Zelloberfläche

(Abb. 2, Schritt 8 und 9), wo sie letztlich aus der Zelle wieder freigesetzt werden (Abb. 2, Schritt 10; [2, 38, 44]).

Pathogenese und klinisches Krankheitsbild

Im Tierreich lösen Coronaviren hauptsächlich gastrointestinale und diarrhöische Erkrankungen aus, können aber

bei Rindern auch respiratorische Krankheitsbilder wie beispielsweise eine Bronchitis hervorrufen. Infektionen mit dem murinen Hepatitisvirus (MHV) können zusätzlich hepatische und neurologische Störungen auslösen [22, 49].

Humane Coronaviren verursachen in der Regel harmlose Erkältungen, die mit Fieber, Husten, Halsschmerzen und Myalgie einhergehen [11, 22, 54]. Auch

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts können durch Coronaviren hervorgerufen werden. In vielen Fällen verläuft eine Infektion mit Coronaviren unemerkt ohne Symptome [44]. Wie bei anderen Virusinfektionen kann es bei Säuglingen, Kleinkindern und immungeschwächten Personen zu schwereren Verläufen kommen, wobei die Lunge und andere Organe, wie beispielsweise das Herz, in Mitleidenschaft gezogen werden können. Die Immunantwort auf Coronaviren zeichnet sich insbesondere durch die Freisetzung von Zytokinen wie IL-6 und IL-1 β sowie Chemokinen aus, die zu nachfolgenden Entzündungsreaktionen führen [10, 18, 44]. Des Weiteren werden neutralisierende und nichtneutralisierende SARS-CoV-2-spezifische IgM-, IgG- und IgA-Antikörper gebildet, welche über Monate hinweg nachweisbar sind [23, 44, 51].

Bei Erkrankungen durch SARS-CoV und MERS-CoV wurden vermehrt schwere atypische Lungenentzündungen beobachtet, wovon sich die Namen ableiten (engl. „severe acute respiratory“ bzw. „middle east respiratory syndrome“) [16, 24, 43]. Bei diesen Infektionen sind hauptsächlich die Epithelzellen der Lunge betroffen [10]. Das seit 2019 zirkulierende neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht neben Husten, Abgeschlagenheit und gastrointestinales Störungen zum Teil schwere respiratorische Erkrankungen [2, 25].

Besonderheiten der Infektion mit Coronaviren und SARS-CoV-2

Schwere Krankheitsverläufe durch SARS-CoV-2 gehen oftmals mit einem akuten Atemnotsyndrom (engl. „acute respiratory distress-syndrom“, ARDS) sowie mit einem Multiorganversagen einher [1, 10, 25]. Hierbei wurden beispielsweise ein gestörtes Wachstum der Zellmembranen in Endothelzellen, eine Erhöhung der D-Dimere und Fibrin bzw. Fibrin-Abbauprodukte beschrieben. Außerdem kann COVID-19 mit einer Kapillaritis, vaskulären Thrombosen und Mikroangiopathien in der Lunge sowie mit überschießenden Reaktionen des Immunsystems einhergehen [1, 10, 25, 51]. Die Lungen weisen in späte-

ren Erkrankungsstadien unter anderem das pathologische Bild ausgedehnter intraalveolarer Fibroblastenproliferationen sowie Metaplasien der Alveolarzellen auf [10]. Neben der Lunge (Abb. 3a) kann das neuartige Coronavirus auch andere Organe befallen, wie es auch schon bei SARS-CoV und MERS-CoV beobachtet wurde [10, 12, 32, 44, 45]. Ein zusätzlich häufig beschriebenes Symptom Erkrankter ist ein ausbleibender Geruchssinn. Neben den pulmonalen Schäden rücken auch die Beeinflussung des Zentralnervensystems und möglicherweise dauerhaft bleibende neurologische Schäden bei an COVID-19 erkrankten Patienten in den Vordergrund [20].

Die SARS-CoV-2-Infektion kann Folgen für das Herz haben

Ein Teil der schweren COVID-19-Verläufe geht mit einer Beeinträchtigung des Herzens mit Funktionsstörungen einher [12, 47, 50, 52]. Dabei sind die Mechanismen, wie es zu Organschädigungen kommt und in welchen Geweben SARS-CoV-2 replizieren kann, noch weitestgehend unerforscht [29, 50]. Bisher wurden nur wenige Fälle beschrieben, bei denen SARS-CoV-2 direkt in Zellen des Herzmuskels nachgewiesen werden konnte (Abb. 3; [8, 12, 47, 52]). Eine myokardiale Schädigung in COVID-19-Patienten mit erhöhten Troponinwerten wird wahrscheinlich primär durch immunologische Reaktionen auf das Virus im Körper ausgelöst (Abb. 3b; [29]). Bislang gibt es keine überzeugenden Arbeiten darüber, dass SARS-CoV-2 allein eine typische virale Myokarditis auslösen kann.

Fazit

- Coronaviren sind seit über 50 Jahren bekannt und lassen sich in 4 Genera unterteilen.
- Infektionen treten sowohl bei Tieren als auch bei Menschen auf.
- Infektionen mit endemischen Coronaviren führen meist zu harmlosen Erkältungssymptomen oder verlaufen asymptomatisch.
- Wie bereits bei SARS („severe acute respiratory syndrome“) und MERS

(„middle east respiratory sandrome“) kann es auch bei COVID-19 zu sehr schweren Krankheitsverläufen kommen.

- Die Mechanismen, wie SARS-CoV-2 die Lunge und andere Organe wie das Herz schädigt, sowie langfristige Beeinträchtigungen nach einer COVID-19-Erkrankung sind noch weitestgehend unerforscht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Karin Klingel
Institut für Pathologie und Neuropathologie,
Molekulare Pathologie, Universitätsklinikum
Tübingen
Liebermeisterstraße 8, 72076 Tübingen,
Deutschland
karin.klingel@med.uni-tuebingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Traxler und K. Klingel werden zur Erforschung von SARS-CoV-2 von der Deutschen Herzstiftung gefördert. M. Schindler und H. Bösmüller werden zur Erforschung von SARS-CoV-2 vom Ministerium für Wissenschaft und Kunst (MWK) Baden-Württemberg gefördert.

Für den verstorbenen Patienten lag eine Einverständniserklärung vom nächsten Verwandten vor. Die Endomyokardiobiopsie erfolgte mit Zustimmung des Patienten und der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt.

Literatur

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383:120–128
2. Alanagh L, Alzoughool F, Atoum M (2020) The human Coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens* 9:331
3. Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W et al (2009) Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:582–587
4. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR (2009) Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:5871–5876
5. Beniac DR, Andonov A, Grudski E et al (2006) Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* 13:751–752
6. Berry DM, Almeida JD (1968) The morphological and biological effects of various antisera on avian infectious bronchitis virus. *J Gen Virol* 3:97–102

7. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM et al (2020) Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis* 20:920–928
8. Bojkova D, Wagner JUG, Shumliakivska M et al (2020) SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 14:2207–2215
9. Bosch BJ, Van Der Zee R, De Haan CA et al (2003) The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol* 77:8801–8811
10. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M et al (2020) The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch* 477:349–357
11. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA (1967) Effects of a “new” human respiratory virus in volunteers. *Br Med J* 3:767–769
12. Bradley BT, Maioli H, Johnston R et al (2020) Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 396:320–332
13. Chang CK, Sue SC, Yu TH et al (2006) Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci* 13:59–72
14. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy Of V (2020) The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5:536–544
15. De Groot RJ, Luytjes W, Horzinek MC et al (1987) Evidence for a coiled-coil structure in the spike proteins of coronaviruses. *J Mol Biol* 196:963–966
16. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D et al (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14:523–534
17. Dediego ML, Alvarez E, Almazan F et al (2007) A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol* 81:1701–1713
18. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH et al (2020) An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 26:1636–1643
19. Delmas B, Laude H (1990) Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol* 64:5367–5375
20. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al (2020) Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 19:767–783
21. Escors D, Ortego J, Laude H et al (2001) The membrane M protein carboxy terminus binds to transmissible gastroenteritis coronavirus core and contributes to core stability. *J Virol* 75:1312–1324
22. Fehr AR, Perlman S (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282:1–23
23. Flehmig B, Schindler M, Ruetalo N et al (2020) Persisting Neutralizing Activity to SARS-CoV-2 over Months in Sera of COVID-19 Patients. *Viruses* 12:1357–1364
24. Ge XY, Li JL, Yang XL et al (2013) Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 503:535–538
25. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al (2020) Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382:1708–1720
26. Huang X, Dong W, Milewska A et al (2015) Human Coronavirus HKU1 spike protein uses O-acetylated sialic acid as an attachment receptor determinant and employs hemagglutinin-esterase protein as a receptor-destroying enzyme. *J Virol* 89:7202–7213
27. Hurst KR, Koetzner CA, Masters PS (2013) Characterization of a critical interaction between the coronavirus nucleocapsid protein and nonstructural protein 3 of the viral replicase-transcriptase complex. *J Virol* 87:9159–9172
28. Hurst KR, Koetzner CA, Masters PS (2009) Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol* 83:7221–7234
29. Imazio M, Klingel K, Kindermann I et al (2020) COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* 106:1127–1131
30. Jiang S, Hillyer C, Du L (2020) Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human Coronaviruses. *Trends Immunol* 41:355–359
31. Klausegger A, Strobl B, Regl G et al (1999) Identification of a coronavirus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine coronavirus. *J Virol* 73:3737–3743
32. Lang P, Eichholz T, Bakchoul T et al (2020) Defibrotide for the treatment of PIMS-TS in two pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 9:622–625
33. Lee N, Hui D, Wu A et al (2003) A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 348:1986–1994
34. Li W, Shi Z, Yu M et al (2005) Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 310:676–679
35. Lu R, Zhao X, Li J et al (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574
36. Luytjes W, Sturman LS, Bredenbeek PJ et al (1987) Primary structure of the glycoprotein E2 of coronavirus MHV-A59 and identification of the trypsin cleavage site. *Virology* 161:479–487
37. Malik YA (2020) Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 42:3–11
38. Masters PS (2006) The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66:193–292
39. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K et al (2010) Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 84:12658–12664
40. Neuman BW, Adair BD, Yoshioka C et al (2006) Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *J Virol* 80:7918–7928
41. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH et al (2011) A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol* 174:11–22
42. Nieto-Torres JL, Dediego ML, Verdia-Baguena C et al (2014) Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog* 10:e1004077
43. Peiris JS, Lai ST, Poon LL et al (2003) Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361:1319–1325
44. Peiris JSM (2016) Coronaviruses. In: *Clinical virology*. Wiley, Washington, DC, 51243–1265
45. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT et al (2020) Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 383:590–592
46. Raj VS, Mou H, Smits SL et al (2013) Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 495:251–254
47. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M et al (2020) Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 22:911–915
48. Tooze J, Tooze S, Warren G (1984) Replication of coronavirus MHV-A59 in sac-cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur J Cell Biol* 33:281–293
49. V’kovski P, Kratzel A, Steiner S et al (2020) Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 28:1–16
50. Van Linthout S, Klingel K, Tschope C (2020) SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare’s question: what’s in a name? *Eur J Heart Fail* 22:922–925
51. Vardhana SA, Wolchok JD (2020) The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 217:e20200678
52. Wenzel P, Kopp S, Gobel S et al (2020) Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res* 116:1661–1663
53. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al (2020) Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581:465–469
54. Woo PC, Lau SK, Chu CM et al (2005) Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 79:884–895
55. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK et al (1992) Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 357:420–422
56. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM et al (2012) Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367:1814–1820
57. Zhao L, Jha BK, Wu A et al (2012) Antagonism of the interferon-induced OAS-RNase L pathway by murine coronavirus ns2 protein is required for virus replication and liver pathology. *Cell Host Microbe* 11:607–616
58. Zhu N, Zhang D, Wang W et al (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733
59. Ziebuhr J (2004) Molecular biology of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Curr Opin Microbiol* 7:412–419