

Universitat de Barcelona

Facultat de Farmàcia



Origen i importància dels coronavirus SARS i MERS

Treball de Fi de Grau

Àmbit principal: Microbiologia

Àmbits secundaris: Salut Pública i Fisiologia i Fisiopatologia

Data de convocatòria: Juny 2016

Jun Hao Wang Wang



Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](#)

ÍNDEX

1. Resum i Abstract	1
2. Integració dels diferents àmbits que contempla el treball	3
3. Introducció	4
4. Objectiu	5
5. Material i mètodes	6
6. Resultats	7
<i>6.1 Generalitats dels coronavirus</i>	<i>7</i>
6.1.1 Taxonomia	7
6.1.2 Àcid nucleic	7
6.1.3 Morfologia i propietats físiques	8
6.1.4 Proteïnes	8
6.1.5 Epidemiologia	9
6.1.6 Receptors de la cèl·lula hoste	10
6.1.7 Cicle viral	11
6.1.8 Clínica	12
6.1.9 Diagnòstic	13
6.1.10 Tractament i prevenció	13
<i>6.2 SARS-CoV</i>	<i>14</i>
6.2.1 Història	14
6.2.2 Origen del virus	16
6.2.3 Mecanisme de transmissió	20
6.2.4 Patogènia	20
6.2.5 Clínica	22
6.2.6 Tractament i prevenció	22
<i>6.3 MERS-CoV</i>	<i>24</i>
6.3.1 Història	24
6.3.2 Origen del virus	26
6.3.3 Mecanisme de transmissió	27
6.3.4 Patogènia	27
6.3.5 Clínica	28
6.3.6 Tractament i prevenció	29
7. Discussió	30
8. Conclusions	32
9. Bibliografia	33
10. Agraïments	36

1. Resum

Origen i importància dels coronavirus SARS i MERS

En els darrers anys han sorgit dos nous virus dins de la família *Coronaviridae*. Els estudis realitzats indiquen que el seu origen és a conseqüència de recombinacions genètiques. Aquest fet ha comportat que s'atribueixi una major importància clínica als coronavirus: tot i que se'ls considerava virus que només causaven patologies respiratòries limitades, el sorgiment del SARS-CoV en 2002 i el MERS-CoV en 2012 ha canviat la perspectiva de la família ja que les pneumònies que han provocat (SARS i MERS) tenen unes xifres de mortalitats del 10% i 30%, les quals són elevades en comparació amb la resta dels virus de la família.

Estudis filogenètics han demostrat que aquests nous virus comparteixen un origen comú zoonòtic: els ratpenats. Encara que són animals que no contacten freqüentment amb l'home, gràcies a la presència de hostes intermediaris (civeta i dromedari) s'han pogut desencadenar brots i epidèmies d'ambdós, sobretot en l'Orient ja que els dos van sorgir en Àsia. Per sort, a mitjans de 2004 es van deixar de reportar casos de SARS-CoV i l'OMS va declarar finalitzat el cas. No obstant això, en l'actualitat es continuen notificant casos de MERS-CoV en la zona de la península aràbiga.

Malauradament, cap dels dos virus disposa de tractament específic i només s'apliquen tècniques de suport i pal·liatives. Com que encara hi ha casos de MERS, es requereix de més investigació i recerca experimental per obtenir fàrmacs efectius.

Abstract

Origin and importance of SARS and MERS coronaviruses

In the recent years, two new viruses have emerged inside the family Coronaviridae as a result of genetic recombination. This event has attributed a greater clinical importance to the coronaviruses because they were depicted as viruses that only caused limited respiratory diseases, but the emergence of SARS-CoV in 2002 and MERS-CoV in 2012 has changed the perspective; the pneumonia that they brought (SARS and MERS) have a mortality ratio of 10% and 30%, ratios that are higher than the other viruses of the same family.

Phylogenetic studies have shown that these new zoonotic viruses share a common origin: the bats. Although these animals doesn't contact frequently with the man, the presence of intermediate hosts (civet and camel) have make possible the outbreaks and epidemics of both viruses, especially in the east of the world because they emerged in Asia. Fortunately, in mid-2004, the reported cases of SARS-CoV stopped and the WHO declared the case ended. However, nowadays they are still notifying cases of MERS-CoV in the area of the Arabian Peninsula.

Unfortunately, none of the viruses have specific treatment and the only ways to fight them are supportive treatment and palliative care. As there are still cases of MERS, further studies and experimental research are needed to find effective drugs.

2. Integració dels diferents àmbits que contempla el treball

L'àmbit principal d'aquest TFG és la **Microbiologia**; ciència que estudia els microorganismes. Dins de l'ampli món microscòpic, es troben els virus que intenta aprofundir el treball i aquesta disciplina engloba les proves de laboratori necessàries per identificar-los, la clínica que causen, l'etiologia, els estudis filogenètics, la classificació taxonòmica, el mecanisme de transmissió, etc. Sense els seus coneixements, seria impossible l'estudi de cap microbi.

Com a àmbit secundari es considera la **Salut Pública**, la ciència de promoure la salut, prevenir la malaltia i millorar la qualitat de vida mitjançant els esforços de la societat. Els nous coronavirus són patògens humans els quals són capaços de posar en risc la salut de la població. No obstant això, gràcies a la intervenció d'aquesta disciplina, els estudis epidemiològics realitzats i l'establiment de mesures sanitàries per part de l'OMS, s'ha aconseguit evitar que s'estengués l'epidèmia a nivell mundial.

L'altre àmbit secundari que s'integra és la **Fisiologia i Fisiopatologia** perquè la rellevància que tenen aquests dos nous agents és a conseqüència de la clínica que causen. En general, els coronavirus provoquen símptomes respiratoris lleus però aquests són responsables de quadres greus a nivell pulmonar que requereixen hospitalitzacions. Gràcies a aquesta ciència, s'ha aconseguit estudiar els mecanismes d'aquestes malalties infeccioses a nivell molecular, cel·lular i tissular.

Finalment, destacar altres àmbits docents englobats en el treball. Encara que hi són presents en menor proporció, també contribueixen com àmbits secundaris:

- **Bioquímica i Biologia Molecular**: necessària per seqüenciar el genoma viral i conèixer les seves proteïnes estructurals. Comentar també la importància de les tècniques de laboratori moleculars; gràcies a elles s'ha obtingut la classificació filogenètica i s'ha esbrinant l'origen dels virus.
- **Farmacologia i Terapèutica**: els nous microbis estudiats tenen elevada mortalitat i encara no existeixen tractaments farmacològics efectius. Es requereix d'aquesta ciència per aprofundir en la cerca de noves dianes i mecanismes d'acció per, finalment, ampliar l'arsenal terapèutic.
- **Immunologia**: el coneixement del funcionament de la resposta immunitària és necessari per aplicar les tècniques immunològiques de laboratori. A més, és possible que en un futur es pugui desenvolupar una vacuna efectiva.

3. Introducció

En 2014 es van iniciar en Àfrica els perillosos brots del virus d'Ebola. Per sort, es van aconseguir controlar-los gràcies a les activitats de vigilància coordinades per les agències governamentals i sanitàries, demostrant així que són capaces de jugar un paper crucial a l'hora de limitar la transmissió d'un patògen nou o re-emergent.

No obstant això, que succeeix quan la humanitat s'enfronta a una nova amenaça i manca de l'experiència i eines d'identificació? Per tal de respondre a aquesta pregunta, s'introdueix el nucli d'aquest treball: els brots dels virus *Severe and Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (d'ara en endavant SARS-CoV) i *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (d'ara en endavant MERS-CoV), dos patògens amb elevada mortalitat que procedeixen de recombinacions genètiques i es desconeixien fins als primers casos.

Els brots que va produir el SARS-CoV inicialment en Xina es van distribuir ràpidament per altres països del món com Irlanda, Canadà, EE.UU., etc. Tal va ser la por sorgida arrel d'aquest perill global sanitari que l'OMS (Organització Mundial de la Salut, WHO en anglès) i el CDC (Centres per al Control i Prevenció de Malalties) van decretar alertes que afectaven a molts aeroports i generaven saturacions de passatgers per la instauració d'escàners tèrmics i la necessitat de desinfectar els avions. A més, també va haver greus afectacions econòmiques (de aproximadament 40 bilions de dòlars), tancament dels centres escolars, tensions polítiques dins del govern xinès, etc. Encara que al final es va aconseguir controlar aquesta pandèmia i actualment s'ha declarat finalitzada, no es va poder evitar la infecció d'unes 8000 persones i la pèrdua d'unes 800 vides.

Gràcies als coneixements adquirits amb la tragèdia del SARS-CoV, la qual reflecteix la poca experiència d'aquell moment, recorda que s'ha d'estar preparat pel sorgiment de patògens nous inesperats i remarca que una resposta ràpida pot ser crítica i decisiva en una malaltia infecciosa, es va aconseguir frenar millor el brot actual del MERS-CoV ja que es va identificar ràpidament com un nou agent i es van establir mesures sanitàries que dificulten la seva transmissió. Actualment, el número de casos és menor que el primer brot i es restringeixen majoritàriament dins de la península aràbiga, zona que es considera l'origen del virus. Tot i així, no s'ha de subestimar ja que la seva mortalitat és major i per això l'OMS segueix col·laborant amb científics en investigacions per obtenir possibles estratègies de tractament; encara que és un microbi mortal, no es disposa de cap antiviral ni vacuna.

4. Objectiu

L'objectiu d'aquest treball és l'estudi de dos virus nous: el SARS-CoV i el MERS-CoV. El primer és responsable de causar el síndrome respiratori agut i sever (SARS) i el segon és responsable del síndrome respiratori de l'Orient mig (MERS).

L'interès que presenten aquests patògens en concret és degut al seu recent descobriment; són espècies que no s'han documentat fins a principis d'aquest segle XXI i actualment es segueix disposant de poca informació d'ells, tot i que la resta de la família sí es coneix des de fa temps. A més, ambdós provoquen simptomatologies respiratòries greus que poden ser mortals per la persona infectada i en el moment de la seva aparició no es disposava de tractaments adequats, fet que va incitar per per la possibilitat del sorgiment de pandèmies.

Per tant, per les característiques que presenten aquestes dos espècies, l'objectiu principal és, en la mesura del possible i mitjançant recerca bibliogràfica, documentar i assolir el màxim coneixement en: els orígens del SARS-CoV i MERS-CoV, els seus mecanismes de transmissió (presència de vectors, reservoris, etc.), les seves patogènies, els respectius síndromes respiratoris que provoquen i si s'ha desenvolupat cap tractament i/o prevenció per a qualsevol d'ells des del seu descobriment.

5. Material i mètodes

Al ser un treball fonamentalment basat en la recerca bibliogràfica, s'ha realitzat la cerca de la informació en fonts científiques tant primàries (articles originals) com secundàries (bases de dades, revisions, etc.):

- **Articles** de revistes científiques com *J Pathol*, *J Virol*, *Lancet*, *Nat Rev Microbiol* i *Science*. Gràcies a que la UB està subscripta a aquestes revistes, s'ha pogut accedir lliurement i extreure aquells que s'ha considerat més rellevants i amb millor evidència científica (en format electrònic), com estudis experimentals i revisions sistemàtiques. Lògicament, s'ha intentat cercar en aquelles revistes de major índex d'impacte.

Accés via Recercador+ proporcionat pel CRAI de la UB: <http://crai.ub.edu>

- **PubMed**: base de dades d'accés lliure de la *National Library of Medicine* d'Estats Units. És un motor de cerca emprat per accedir a les revistes científiques en format electrònic en el qual s'han introduït certs conceptes generals a l'inici del treball com <<coronavirus replication>> o <<SARS coronavirus outbreak>>. Posteriorment s'ha perfilat més la cerca amb conceptes clau més específics com <<MERS coronavirus in dromedary>> o <<MERS coronavirus therapeutic options >>.

Accés via Internet des de la pàgina web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

- **Scopus**: base de dades d'accés mitjançant subscripció. L'estratègia de cerca i els conceptes emprats han sigut similars a la base anterior.

Accés via Internet mitjançant el CRAI UB: <https://www-scopus-com.sire.ub.edu/>

- **Organitzacions governamentals** com l'OMS i el CDC. Són entitats especialitzades en salut encarregades de establir mesures de promoció, prevenció i control. Tenen especial rellevància en malalties infeccionses, com és el cas.

Accés via Internet: <http://www.who.int/en/> i <http://www.cdc.gov>

- **Llibres de consulta** generals de microbiologia i virologia.

La majoria disponibles en format físic en la Biblioteca de la Facultat de Farmàcia i de la Facultat de Biologia.

La informació general dels coronavirus (taxonomia, genoma, cicle viral, clínica, etc.) està molt estudiada i s'ha trobar fàcilment en els llibres de consulta i articles. En canvi, la informació dels dos patògens nous que constitueixen el interès principal del treball s'ha hagut d'extreure majoritàriament dels articles electrònics, degut a la manca que n'oferien els llibres, sobretot en el cas del MERS-CoV ja que és més recent (en el cas del SARS-CoV sí n'hi havia, però no actualitzada).

6. Resultats

6.1 Generalitats dels coronavirus

6.1.1 Taxonomia

Els *Coronavirus* són un gènere de virus que taxonòmicament pertanyen a l'ordre *Nidovirales*, família *Coronaviridae* i subfamília *Coronavirinae*. El primer coronavirus va ser identificat a meitats del segle XX i actualment hi ha 4 gèneres amb 20 espècies classificades⁽¹⁾: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* (en el qual hi ha les dues que més endavant es centrarà el treball), *Deltacoronavirus* i *Gammacoronavirus*.

Concretament, les espècies que afecten a l'home descobertes avui en dia (HCoV, acrònim de *Human Coronavirus*) són sis i pertanyen als dos primers gèneres mencionats:

- En el gènere alfa hi ha les espècies HCoV-229E i HCoV-NL63.
- En el gènere beta hi ha les espècies HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV i MERS-CoV.

Les espècies 229E i OC43 van ser les primeres descobertes mentre que les espècies NL63 i HKU1 es van descobrir més recent⁽²⁻⁴⁾ i posterior al SARS-CoV del 2002. Finalment, en 2012 es va descobrir la darrera i es va anomenar MERS-CoV.

6.1.2 Àcid nucleic

Són virus inclosos dins del grup IV de la classificació de Baltimore ((+)ssRNA) ja que la partícula vírica conté només una única cadena RNA lineal monocatenària de polaritat positiva. Aquesta cadena està poliadenilada en el extrem 3', és de gran mida (són el gènere de virus RNA amb major genoma, al voltant de unes 30 kb) i ha sigut seqüenciat a nivell molecular: en el extrem 5' hi ha el gen *pol* (ocupa més de la meitat del genoma i codifica per la polimerasa) i posteriorment hi ha situades les proteïnes estructurals.

Al ser del grup IV de Baltimore, el propi material genètic actua com RNA missatger ja que comparteixen la polaritat positiva i al traduir-se es sintetitza la RNA-polimerasa, amb la qual cosa no és necessari que el virus n'incorpori una pròpia⁽⁵⁾.

6.1.3 Morfologia i propietats físiques

El seu diàmetre ronda al voltant de 60-200 nm, presenten una nucleocàpsida amb simetria helicoidal i un embolcall lipídic que deriva de la membrana de la cèl·lula hoste infectada prèviament i conté glicoproteïnes i antígens de superfície^(5,6).

De l'embolcall lipídic sorgeixen les projeccions característiques d'aquest gènere que són útils per la seva identificació ja que formen un anell/corona solar al voltant del mateix que és visible al microscopi i dona el nom a la família^(2,6).

El fet de tenir un embolcall implica que el virus és sensible a diferents factors i agents externs com la calor, dissolvents lipídics, detergents no-iònics, formaldehid i oxidants⁽⁷⁾ (pot haver el concepte erroni que el virus embolcallat és més resistent que el nu/sense quan en realitat és a la inversa).

6.1.4 Proteïnes

Tots els coronavirus tenen en la seqüència genòmica els gens necessaris que codifiquen les seves quatre proteïnes estructurals majors^(2,5) (**Figura 1**):

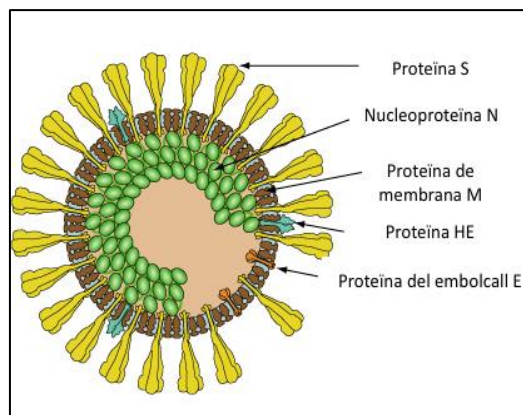


Figura 1: Estructura proteica del viriò.

Imatge modificada de: http://viralzone.expasy.org/all_by_species/785.html

- **Gen S:** Codifica per la proteïna S (de l'anglès *spike*), la qual rep aquest nom perquè és la glicoproteïna que conforma les estructures ja mencionades que es projecten en la superfície del embolcall. Aquesta glicoproteïna actua com proteïna de unió i és responsable de la penetració a l'interior cel·lular gràcies als seus dominis S_1 i S_2 . El primer domini reconeix a l'àcid siàlic⁽⁵⁾ i a determinats receptors (**Taula 1**) mentre que el segon permet l'entrada per un mecanisme de fusió de membranes^(8,9).

Adicionalment, constitueix un determinant antigènic al qual respon el sistema immunitari del hoste amb la síntesis dels corresponents anticossos, però no sempre

neutralitzen el virus ja que, com a estratègia defensiva, es recobreix d'immunoglobulines del propi hoste gràcies a un domini que disposa la mateixa proteïna que comparteix similitud amb els receptors Fc (regió constant) i li permet protegir-se de l'atac immunològic⁽⁵⁾ (de manera similar al gènere *Herpesvirus*).

Per tant, intervé en el tropisme cel·lular, la defensa i determina la seva patogenicitat.

- **Gen E:** Codifica per la proteïna E de l'embolcall (de l'anglès *envelope*), la qual participa en l'assemblatge víric junt a la proteïna M.

- **Gen M:** Codifica per la proteïna M de la membrana (de l'anglès *membrane*), la qual és la més abundant en la mateixa⁽⁸⁾ i responsable de la unió entre la nucleocàpsida i els orgànuls de la cèl·lula durant l'assemblatge.

- **Gen N:** Codifica per la proteïna N de la nucleocàpsida (de l'anglès *nucleoprotein*), es troba fosforilada i s'uneix al genoma viral durant l'assemblatge.

De manera addicional, alguns coronavirus del grup beta contenen el gen de la hemaglutinina-esterasa que codifica per la proteïna HE, dímer que actua com hemaglutinina (se sospita que va ser adquirit dels *Orthomyxoviridae* per l'homologia que presenten les seqüències de les respectives HE d'ambdues famílies^(7,8)) que també es troba en la superfície viral i permet reconèixer l'àcid siàlic de manera similar a la proteïna S^(2,5), desencadenant la corresponent resposta antigènica.

6.1.5 Epidemiologia

Són virus distribuïts arreu del món gràcies a la seva diversitat genètica, als seus curts períodes d'incubació i a l'elevada taxa de mutació que presenten. La combinació d'aquests factors permet al patògen infectar tant a l'espècie humana com al bestiar de granja, mamífers salvatges, aus, etc.^(2,4,10)

La seva prevalença és major en la població pediàtrica i entre els mesos de hivern i primavera^(5,6,10): es calcula que cada parell o tres d'anys hi ha alguna epidèmia on el gènere *Coronavirus* és responsable⁽⁶⁾.

Es transmeten de persona a persona principalment a través d'aerosols, gotetes de Pflügge i altres secrecions respiratòries, les quals s'originen al tossir, esternudar i parlar i tenen elevada concentració de partícules víriques^(6,10) ja que aquest infecta i es replica en el tracte respiratori superior. També infecten a l'epiteli de l'aparell digestiu causant diarrees, sobretot en el cas de nens^(5,6,11).

El virus infecta a totes les edats però no totes les persones presenten simptomatologia, la greu és més freqüent en la població de risc: persones amb comorbiditats, ancians i immunodeprimits^(2,10,12).

La majoria de persones que han patit la seva infecció, posteriorment desenvolupen anticossos contra algunes de les proteïnes estructurals mencionades. No obstant això, aquest fet no evita reinfeccions per altres soques ja que els anticossos són específics de cada una i no presenten immunitat creuada⁽⁵⁾.

Un altre factor que facilita la disseminació viral és la presència de la via de transmissió fecal: un cop que el pacient supera la infecció, aquest pot seguir eliminant el virus durant períodes llargs encara que es presenti asimptomàtic^(5,6). Lògicament, aquest mecanisme és veu facilitat en regions que presenten climes tropicals i poblacions amb condicions higièniques deficientes. Aquesta via de transmissió també s'aplica en el cas dels coronavirus animals.

6.1.6 Receptors de la cèl·lula hoste

Les diferents espècies reconeixen els residus d'àcid siàlic de les cèl·lules hostes gràcies a les proteïnes S i HE, però no totes infecten les mateixes cèl·lules. Aquest fet és degut a que cada virus té a més els seus propis receptors específics per la proteïna S, conferint un tropisme a l'hora del reconeixement (**Taula 1**).

Gènere	Espècie	Receptor específic	Cèl·lula infectada
<i>α-coronavirus</i>	229E	Aminopeptidasa N	Cèl·lules de l'epiteli respiratori no ciliades, monòcits i neurones.
	NL63	Enzim convertidor d'angiotensina II (ACE-2)	Cèl·lules de l'epiteli respiratori ciliades.
<i>β-coronavirus</i>	OC43	HLA-I i altres desconeguts	Cèl·lules de l'epiteli respiratori ciliades, macròfags i neurones.
	HKU1	Desconegut	Cèl·lules de l'epiteli respiratori ciliades.
	SARS-CoV	Enzim convertidor d'angiotensina II (ACE-2)	Cèl·lules de l'epiteli respiratori ciliades, pneumòcits tipus I i II.
	MERS-CoV	Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)	Cèl·lules de l'epiteli respiratori ciliades, epiteli renal i cèl·lules dendrítiques.

Taula 1: Receptors dels coronavirus humans. Taula adaptada de (12)

6.1.7 Cicle viral

El virus entra per les vies aèries i penetra a les cèl·lules epitelials mitjançant un mecanisme de fusió de l'embolcall on intervien les proteïnes S i HE (**Figura 2 - Fase 1**), les quals reconeixen els receptors de la taula superior (**Taula 1**) i als residus d'àcid siàlic.

Un cop ha penetrat s'allibera el seu material genòmic el qual, gràcies a la seva polaritat positiva, la caputxa metilada (5') i la cua poliadenilada (3'), s'assimila a l'estructura del RNA eucariota i es tradueix directament als ribosomes

(**Figura 2 - Fase 2**): l'extrem 5' codifica per una poliproteïna que posteriorment dona lloc a la RNA polimerasa per acció d'una proteasa⁽⁵⁾ (**Figura 2 - Fase 3**).

La funció de la RNA polimerasa és sintetitzar una còpia del RNA amb polaritat negativa ((-)ssRNA representat en verd; **Figura 2**), la qual es torna a replicar per obtenir els nous genomes de les futures partícules virals ((+)ssRNA representat en vermell) i diversos RNA missatgers monocistrònics denominats "subgenòmics" (representats en blau; **Figura 2 - Fase 4**) que s'utilitzaran per sintetitzar les proteïnes estructurals: tenen seqüències comunes en 5' i 3' i polaritat positiva però diferent longitud entre ells ja que cada un codifica per una proteïna determinada^(2,5,7,13).

Posteriorment hi ha l'assemblatge: la proteïna N s'uneix als nous (+)ssRNA per formar la nucleocàpsida⁽¹⁴⁾. També interactua amb la proteïna M amb la finalitat que la partícula vírica penetri al reticle endoplasmàtic; aquesta madura i adquireix l'embolcall lipídic junt a les glicoproteïnes S i HE^(2,6) (**Figura 2 - Fase 5**).

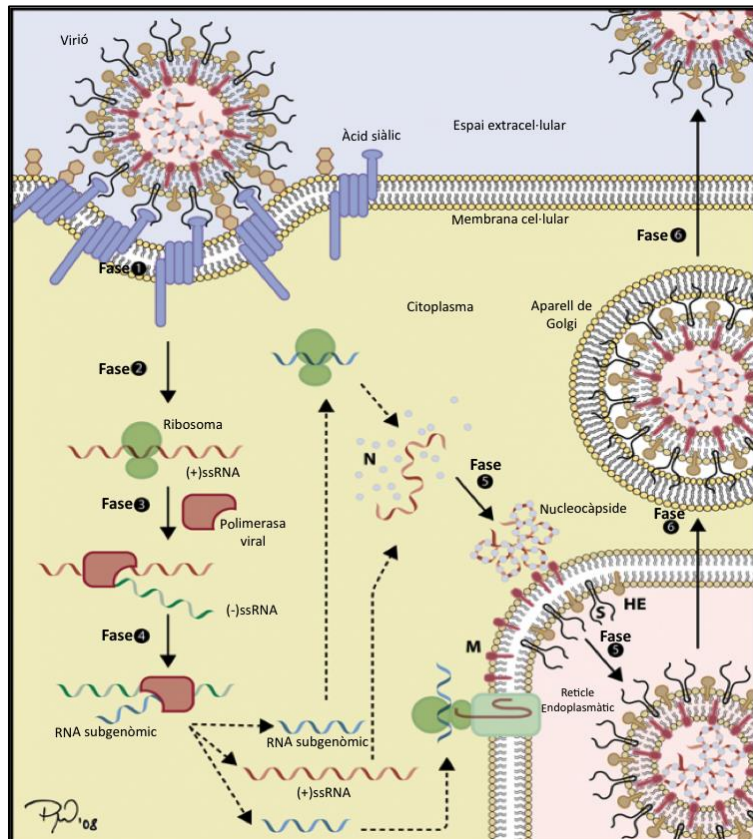


Figura 2: Cicle viral dels coronavirus. Imatge modificada de: <http://static.yurils.net/cache/image2/42/42c14d3dab6baa2d970835c1815656fc.png>

Finalment, el virus madur surt per l'aparell de Golgi, es fusiona amb la membrana plasmàtica i s'allibera de la cèl·lula per infectar-ne de noves (**Figura 2 - Fase 6**).

6.1.8 Clínica

Un cop infectat, el període d'incubació en les persones sol ser de dos a tres dies⁽⁶⁾. Pot presentar-se malestar, irritació faríngia i posteriorment apareix un quadre de refredat comú^(5,6,10): secreció líquida transparent, esternuts, tos, obstrucció nasal, degeneració dels cilis, febre, etc. Generalment aquesta simptomatologia desapareix a la setmana per autolimitació del cicle viral gràcies al sistema immunitari del propi hoste⁽⁶⁾.

En ocasions també produeixen infeccions a nivell de tracte respiratori inferior (per sort amb menor freqüència) causant pneumònies agudes, les quals poden arribar a ser mortals (com és el cas dels MERS-CoV i SARS-CoV), sobretot en la població de risc conformada pels ja mencionats: edats extremes (ancians i nens), persones amb comorbiditats i immunodeprimits.

El virus també infecta a l'epiteli digestiu causant molèsties gàstriques i diarrees, les quals són més freqüents en nounats i nens menors d'un any. Encara que el gènere *Coronavirus* és la segona causa amb major freqüència del refredat comú, en el àmbit de gastroenteritis agudes no tenen un paper tant significatiu respecte altres com *Rotavirus*, *Astrovirus*, *Calicivirus* o *Adenovirus*⁽¹¹⁾.

Generalment les infeccions són a nivell local en els teixits mencionats, però hi ha ocasions en les quals es disseminen a altres localitzacions generant patologies menys freqüents com otitis, miocarditis, etc. No obstant això, solen ser casos de pacients immunocompromesos⁽⁵⁾.

Destacar que inclús s'ha especulat amb la possibilitat de que els coronavirus poden causar esclerosi múltiple ja que s'ha demostrat que, en condicions de laboratori i inoculant-los en ratolins, la proteïna S desencadena una resposta immunitària contra la mielina⁽¹⁵⁾. Tot i així, l'associació del virus amb l'esclerosi en humans no està realment establerta ja que caldria estudiar-ho més a fons fóra del laboratori i se sap a ciència certa que la infecció dels coronavirus en animals és molt més greu i mortal^(2,5).

Finalment, l'absència de manifestacions clíniques no implica que el patogen s'hagi eliminat completament de l'organisme ja que, com s'ha explicat, té la capacitat de disseminar-se via fecal (de fet, és un dels mètodes de diagnòstic de l'apartat següent).

6.1.9 Diagnòstic

En la majoria de casos no es requereix d'un diagnòstic de laboratori^(2,5,10) ja que al ser una infecció autolimitada, cura sola al cap d'uns dies i no sol generar complicacions. No obstant això, sí hi ha casos que en requereixen com les situacions de brots epidèmics (com el actual MERS-CoV) ja que cal confirmar la presència del virus en un cas sospitós i aplicar mesures de salut pública. Inclús, hi ha casos en animals que també requereixen diagnosticar-se⁽²⁾ per evitar la seva transmissió a l'home o perquè són mostrejats per dur a terme estudis epidemiològics.

Les tècniques de laboratori emprades són^(5,6):

- Cultius amb cèl·lules embrionàries de tràquea humana.
- Observació per microscòpia electrònica en mostres respiratòries o fecals.
- Tècniques immunològiques: immunofluorescència, detecció antigènica (ELISA) i serologia.
- Tècniques moleculars: hibridació del RNA i PCR a temps real.

Actualment, la tècnica d'elecció és la PCR perquè s'han desenvolupat variants múltiples que discriminen entre les diferents espècies que infecten a l'home⁽²⁾. En el cas que no es pugui aïllar el RNA s'opta per les tècniques serològiques. En canvi, poques vegades s'utilitza el cultiu cel·lular ja que és laboriós i complex.

6.1.10 Tractament i prevenció

Actualment no es disposa de fàrmacs antivirals específics contra els coronavirus^(5,6,10) (a l'igual que molts altres virus respiratoris). Es poden utilitzar estratègies de suport (beure líquids i repòs) i administrar certs fàrmacs com a tractament simptomàtic: antipirètics, antihistamínics en cas de rinorrea molt intensa⁽⁶⁾, antidiarreics, etc.

A nivell *in vitro* s'ha demostrat que la utilització de interferons té certa eficàcia^(2,6,16), més si es combina amb ribavirina, però encara no està comprovat que a nivell *in vivo* siguin realment efectius: encara es requereix de més investigació i estudis⁽¹⁷⁾, com és el cas del SARS-CoV i MERS-CoV (detallats més endavant).

A nivell preventiu tampoc es disposa de cap mesura específica ni vacuna que realment sigui efectiva. No obstant això, sí existeixen vacunes aplicables en casos animals però tampoc garanteixen la seva protecció/prevenió total i es reserven per a casos de brots en granges, on poden ser útils per evitar una potencial pèrdua econòmica⁽²⁾.

6.2 SARS-CoV

6.2.1 Història

En les dues darreres dècades s'han descrit dos nous coronavirus d'origen zoonòtic que han creuat la barrera entre l'espècie animal i la humana^(12,18) i han disparant alarmes i alertes sanitàries per por a desencadenar una possible epidèmia de gravetat considerable després d'observar les elevades taxes de mortalitat en comparació amb la resta d'espècies. Parlem del SARS-CoV i el MERS-CoV (detallat a l'apartat **6.3**).

Els primers casos del virus SARS-CoV es van documentar a finals del 2002 (**Taula 2**) a la província de Guangdong^(5,18-20) (Xina), però no se'ls va atribuir més importància que la d'una pneumònia atípica. Posteriorment es va iniciar un brot a la capital de la província però tampoc es va considerar rellevant ni va ser notificat.

No va ser fins al febrer de 2003 (**Taula 2**) en Hanoi (Vietnam) que es va considerar per primer cop l'existència d'un nou patogen; va ser detectat en un viatger procedent de la província mencionada pel Dr. Carlo Urbani⁽²¹⁾ (**Figura 3**), metge especialista de l'OMS en malalties infeccioses que va contribuir al control de la infecció i se'l recorda de manera heroica ja que, desgraciadament, va morir al març del mateix any a conseqüència d'adquirir-la degut al contacte que mantenia amb els pacients.



Figura 3: Dr. Urbani.
Imatge modificada de:
www.cronachemaceratesi.it

Al principi, ell també va classificar el cas del viatger com una pneumònia atípica causada pel virus de la grip aviar, però posteriorment va sospitar d'un nou agent respiratori a l'observar que els símptomes que presentaven els malalts eren severs, que el nombre d'infectats incrementava de manera notable i que molts d'ells eren del propi personal sanitari⁽²¹⁾.

Gràcies a la seva capacitat de reconèixer la gravetat de la situació, el Dr. Urbani va alertar i sol·licitar assistència a l'OMS, al CDC i a MSF (Metges sense fronteres), organitzacions que van intentar establir una resposta sanitària⁽²¹⁾ ja que el brot inicial de Xina es va disseminar per Canadà, Irlanda, Estats Units, Vietnam i Singapur; un dels infectats que provenia de Guangdong es va allotjar en un hotel de Hong Kong i va contagiar a diferents turistes (de nacionalitats diverses) que al tornar als seus respectius països amb transport aeri van desencadenar l'epidèmia global^(18,20,22).

Com a resposta, es van establir mesures de salut pública basades en el sanejament i la vigilància: aïllament i quarantena dels infectats, detectors tèrmics (per la febre) als aeroports, sanejament dels avions, etc., per tal d'intentar contenir l'epidèmia. Tot i així, és considerada la "primera pandèmia del segle XXI⁽⁵⁾" ja que va provocar al voltant de 8000 casos amb uns 800 morts^(12,17,19), atribuint-li una mortalitat del 10%.

En maig del 2003 (**Taula 2**) es va publicar la corresponent seqüenciació del nou virus⁽¹³⁾, el qual es va anomenar SARS-CoV, convertint-se en una de les identifications d'un nou agent més ràpides de l'història⁽²¹⁾.

A finals de 2003, l'OMS va publicar el nombre de casos definitius recollits des del novembre de 2002 fins al juliol de 2003 (mes en el qual es va declarar el final de la pandèmia; **Taula 2**), assolint 8096 casos i 774 morts⁽²³⁾.

Finalment, gràcies a les alertes mundials i juntament amb les mesures sanitàries mencionades, es va aconseguir evitar que l'epidèmia s'estengués més, tant a nivell temporal com geogràfic, ja que entre finals del 2003 i inicis del 2004 només es van descriure uns pocs casos i posteriorment no es van reportar-ne més ni van aparèixer més brots de SARS-CoV^(2,5,18).

Cronologia de l'epidèmia del SARS-CoV	
Data	Fet
Novembre de 2002	Pneumònia atípica en la província de Guangdong.
Gener de 2003	S'origina un brot de pneumònies en la capital de la província.
Febrer de 2003	L'OMS rep les primeres notificacions dels casos. Un malalt de Guangdong s'allotja en un hotel de Hong Kong infectant a altres turistes.
Març de 2003	Els turistes disseminen l'epidèmia inicial als països corresponents i l'OMS declara l'alerta global.
Abril de 2003	Es seqüencia el genoma del SARS-CoV.
Juliol de 2003	Finalitzen (a priori) les notificacions de casos de SARS.
Setembre de 2003 - Gener de 2004	Es notifiquen una sèrie de casos (no més de 10) de SARS.
Mitjans de 2004 - Actualitat	No s'han reportat més casos de SARS

Taula 2: Cronologia de l'epidèmia del SARS-CoV. Taula adaptada de (5)

6.2.2 Origen del virus

Després de seqüenciar el genoma del SARS-CoV i descobrir que era una nova espècie, es va intentar esbrinar quin va ser el seu origen, el mecanisme de transmissió, el reservori, etc., ja que constitueixen informació vital per establir mesures sanitàries en el cas d'una malaltia infecciosa.



Figura 4: Guangdong. Imatge extreta de: <http://mapsof.net>

Els estudis retrospectius serològics van suggerir inicialment que era d'origen zoonòtic (hipòtesis que avui en dia continua acceptada) i va sorgir en Xina, concretament en la província de Guangdong (**Figura 4**).

Els primers infectats van comunicar que presentaven antecedents ocupacionals que implicaven exposicions constants a animals vius engabiats ja que eren apreciats en la gastronomia xinesa. Aquesta informació concordava amb la major seropositivitat detectada en alguns treballadors asimptomàtics de determinats mercats d'animals. En vista de les dades, es va procedir a mostrejar a aquests animals i es van aïllar coronavirus similars al SARS-CoV^(5,20): els *SARS-like*, denominats així degut a que presentaven una homologia genètica del 99%⁽⁸⁾ amb el virus humà.

Concretament, els animals en els quals es va detectar els *SARS-like* (mitjançant la PCR en hisops nasals i fecals) van ser^(8,9,24-26): *Paguma larvata* (civeta), *Nyctereutes procyonoides* (gos viverrí) i *Melogale moschata* (toixó de la Xina).

Dels tres mencionats, es va sospitar que el primer era el reservori del *SARS-like* ja que és el més apreciat en la gastronomia xinesa i es va teoritzar que aquests mercats que comercien amb animals vius van ser els llocs on es va produir la transmissió a l'home. A més, arrel d'aquest descobriment, es va iniciar una caça a gran escala de les civetes per evitar futurs brots de SARS-CoV^(25,26).

Com que les civetes analitzades d'un dels mercats van resultar totes positives pel *SARS-like*, es va investigar la seva procedència per tal de esbrinar la font del virus. Aquests animals provenien de diferents granges distribuïdes per Xina i, durant els mesos de gener a setembre de 2004, es van analitzar 1107 civetes de 25 granges diferents les quals subministraven als mercats però, sorprenentment, cap d'elles va resultar positiva a la prova de la PCR⁽²⁶⁾.

A l'observar que les civetes de les granges no estaven infectades però les dels mercats sí, es va establir una nova perspectiva a la investigació; la hipòtesis de que la civeta no és el reservori del SARS-like ni l'origen, sinó un hoste intermediari que va permetre la transmissió a l'espècie humana. A més, estudis posteriors demostraven que^(20,24-26):

- La capacitat de transmissió del virus en la civeta salvatge (o de granja) és baixa.
- Les civetes que donaven positiu en els mercats es devien infectar allà mateix.
- El propi animal és simptomàtic quan s'infecta (descartant la idea de ser el reservori).

Com a conseqüència d'aquestes noves troballes, es va haver de reconduir la investigació. La idea inicial de que el patogen era zoonòtic seguia en peu però es desconeixia quin era l'animal del qual es va originar, cosa que no va ser fàcil de determinar ja que en aquests tipus de mercats hi havia elevada biodiversitat (porcs, micos, conills, ocells, etc.) i de diferents orígens. A més, les gàbies es situaven físicament properes (apilades verticalment) i no gaudien de condicions higièniques adequades, facilitant així la transmissió del virus entre ells via respiratòria i fecal⁽²⁶⁾.

No va ser fins al 2005 que es va anunciar el nou animal sospitós: el ratpenat.

La idea de considerar-lo com l'origen del SARS-CoV concordava amb determinades característiques que presenten^(9,25,27):

- És un reservori d'altres virus zoonòtics com el virus Hendra, Nipah, Ebola i Malburg.
- Tot i estar infectats amb gran varietat de virus són asimptomàtics.
- Els seus productes derivats eren populars en la gastronomia i medicina xinesa.

La hipòtesis de que el ratpenat era el veritable origen del SARS-CoV es basava en un experiment realitzat durant el 2004 en el qual es van analitzar mostres sanguínies, fecals i respiratòries de 408 ratpenats de 6 gèneres (amb nou espècies en total) procedents de quatre hàbitats naturals diferents de Xina⁽²⁵⁾.

En aquest estudi, el gènere *Rhinolophus* (ratpenat de ferradura) va ser el que va presentar major prevalença d'anticossos i major positivitat en les PCR: l'homogeneïtat entre el genoma seqüenciat del SARS-like del ratpenat amb el del SARS-like de les civetes i el SARS-CoV de l'home era aproximadament del 90%⁽²⁵⁾. Concretament, la diferencia resideix en la proteïna S: tenen similitud en els dominis de la subunitat S₂ (indicant que comparteixen mecanismes d'entrada cel·lular) però difereixen en la subunitat S₁⁽⁹⁾, indicant que el virus del ratpenat no infecta a l'home (en principi) perquè no reconeix el mateix receptor: l'enzim convertidor d'angiotensina-2 o ACE-2 (detallat en l'apartat **6.2.3**).

Amb els resultats de l'estudi anterior, es va establir l'existència d'una cadena de fets que permetria la transmissió del patògen entre l'animal volador i l'ésser humà⁽¹⁹⁾: El SARS-like es transmetria indirectament des dels ratpenats a l'home a través d'algun hoste intermediari com la civeta, on es produiria una possible mutació de la subunitat S₁ i això permetria infectar al darrer via oral (com carns poc cuites). En canvi, la idea de la transmissió directa (i que la civeta hagués sigut un hoste accidental) es va descartar inicialment per la diferència de la proteïna S comentada.

A arrel d'establir la hipòtesis de que el ratpenat pot haver sigut la font del SARS-CoV, els científics van realitzar estudis addicionals per confirmar-la: van descobrir (de manera fortuïta) molts coronavirus que infecten a aquest animal volador els quals fins llavors eren desconeguts (abreujats com Bt.CoV; **Figura 5**), establint així l'actual classificació filogenètica (substituint l'antiga nomenclatura de gènere I, II i III; **Figura 5**).

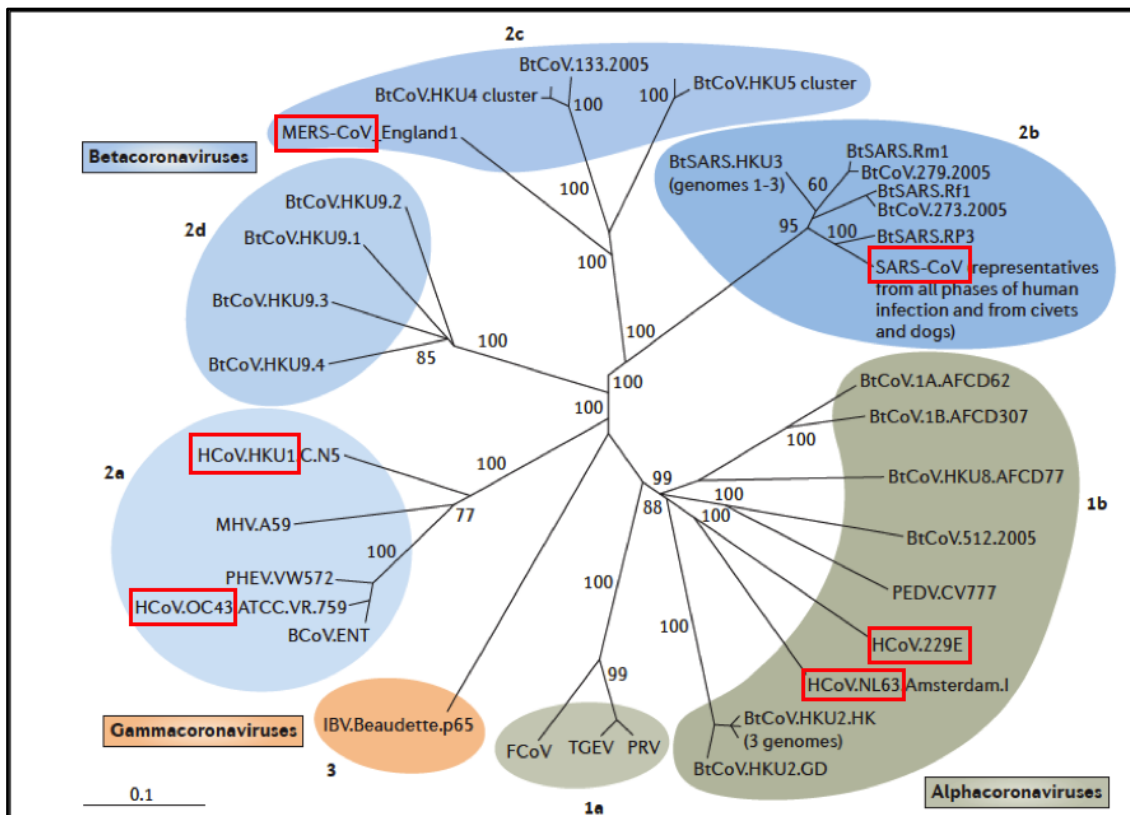


Figura 5: Comparació del genoma de 50 coronavirus: El gènere alfa es representa en verd, el beta en blau i el gamma en taronja (no es mostren els delta perquè encara s'estaven investigant). En vermell es remarquen els virus humans. L'escala representa les substitució de nucleòtids. Imatge adaptada de (19)

Tal va ser l'èxit d'aquestes noves troballes que actualment hi ha suficients evidències científiques que suggereixen que els Bt.CoV són els ancestres filogenètics dels actuals gèneres *Alphacoronavirus* i *Betacoronavirus* i que han sigut la font de coronavirus humans com el HCoV-229E, el HCoV-NL63, el propi SARS-CoV i possiblement el MERS-CoV. Les més importants que indicaven que el SARS-CoV prové dels ratpenats són:

1. S'ha demostrat que alguns ratpenats són susceptibles a ser co-infectats per dos Bt.CoV diferents alhora, constituint reservoris potencials on hi han mecanismes de recombinació genètica que permeten mutar als coronavirus^(19,28).

2. Tot i que inicialment es creia que el SARS-like del ratpenat (abreujat com BtSARS en la **Figura 5**) no era capaç de reconèixer el receptor ACE-2, aquesta afirmació va ser falsejada posteriorment; al realitzar un estudi⁽²⁹⁾ amb una de les soques descobertes més tard (aïllada en cèl·lules Vero E6), es va demostrar que sí són capaces de replicar-se en cèl·lules HeLa (un altre tipus de línia de cultiu) que expressaven molècules de ACE-2 de diferents animals (entre ells l'esser humà; **Figura 6**). Per tant, algunes soques de SARS-like descobertes més recentment (RsSHC014 i Rs3367) sí tenen el domini d'unió de la subunitat S₁ adequat en la seva proteïna S per infectar a l'home⁽²⁹⁾.

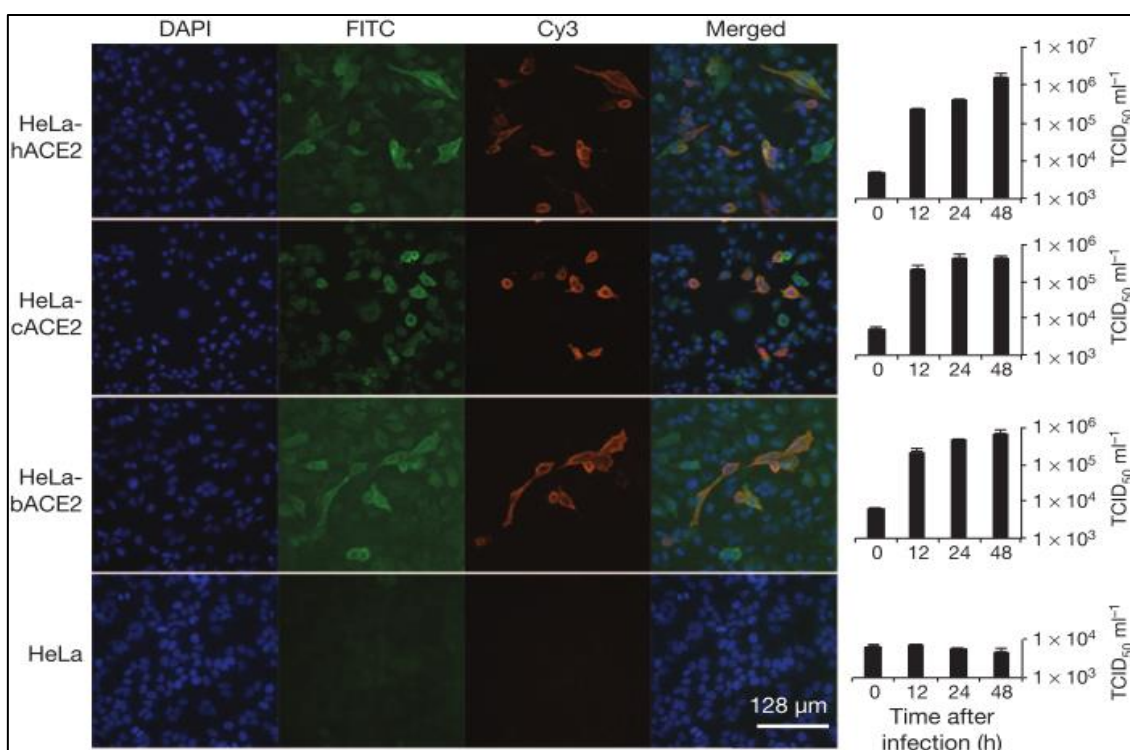


Figura 6: Anàlisi de cèl·lules HeLa amb i sense receptor ACE-2 per immunofluorescència i PCR enfront la soca Rs3367 (hACE-2 és el receptor humà, cACE-2 és el corresponent de la civeta i bACE-2 el del ratpenat). La columna "DAPI" representa els nuclis tenyits de les cèl·lules, "FITC" és el nivell d'expressió fluorescent del receptor mencionat, "Cy3" és la replicació viral intracel·lular i la darrera és la superposició de les 3 anteriors. S'observa que en els cultius HeLa sense receptor no hi ha fluorescència (lògicament) ni replicació, demostrant que l'ACE-2 és necessari. Les PCR, expressades en TCID₅₀ (mesura del títol), confirmen que la càrrega viral és superior en les cèl·lules amb els receptors que sense. Imatge extreta de (29).

Amb totes les dades aportades, actualment està acceptada la hipòtesis que el SARS-CoV humà es va originar a partir de recombinacions dels SARS-like de ratpenats. També s'accepta l'existència d'una transmissió via directa entre ratpenat i home sense necessitat d'un hoste intermediari, però no es pot afirmar amb total certesa perquè encara no s'ha demostrat que els SARS-like infectin de manera natural a l'èsser humà⁽²⁹⁾.

6.2.3 Mecanisme de transmissió

Respecte la transmissió interespecie entre ratpenat i home, es creia inicialment que era a través d'hostes intermediaris on hi havia la mutació necessària perquè la proteïna S fos capaç d'infectar al segon hoste. En concret, la civeta és un bon exemple d'hoste intermediari ja que és un carnívor que possiblement va entrar en contacte amb els ratpenats (directament o indirectament per contactar amb femtes, restes de fruites mossegades pel ratpenat, etc.) i addicionalment és un animal que era apreciat a la gastronomia local, dos fets que van facilitar aquesta transmissió.

No obstant això, els estudis més recents han demostrat que algunes soques de SARS-like són capaces d'infectar directament a les persones a nivell experimental⁽²⁹⁾, establint una possible segona via de transmissió més excepcional^(19,27).

Respecte la transmissió entre persones, es creu que (a l'igual que la resta de la família) és via aèria mitjançant partícules/gotes emeses de la mucosa respiratòria i fòmits, com equips de teràpia respiratòria presents en àmbits hospitalaris^(5,20,30).

També es creu que hi ha un mecanisme de transmissió secundària entre persones via feco-oral; durant la patologia es presenta diarrea aquosa on hi ha presència de SARS-CoV, el qual és resistent al pH fecal^(5,20) i, tal i com s'ha explicat anteriorment, un dels mecanismes de transmissió de la família és la disseminació via femtes.

6.2.4 Patogènia

Com s'ha mencionat en els apartats anteriors, el SARS-CoV utilitza l'enzim convertidor d'angiotensina 2 com receptor cel·lular⁽³¹⁻³³⁾ (abreujat com ACE-2). Aquest receptor també és comú amb el de l'espècie HCoV-NL63^(9,34).

És un enzim que participa en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona actuant com a "regulador negatiu" ja que inactiva l'angiotensina-2 i equilibra la regulació de la pressió arterial i la funció cardiovascular^(32,33). No obstant això, aquest enzim no és l'únic factor que defineix el tropisme del virus⁽²⁰⁾ ja que és una metal·loproteasa que s'expressa en una certa varietat de teixits on no es detecta el patogen (com múscul llis intestinal i endoteli vascular), així com també hi ha teixits que no l'expressen (hepatòcits i enteròcits) però sí es detecta⁽³¹⁾.

El teixits on s'expressa més són el sistema cardiovascular (degut a la funció comentada), ronyó, intestí i pulmó^(31–33). La seva presència en el darrer és, possiblement, la raó per la qual es desencadena la simptomatologia a nivell pulmonar en una infecció per SARS-CoV.

L'ACE-2 és present en les cèl·lules epitelials del tracte respiratori, concretament en els pneumòcits alveolars tipus I i II. Gràcies a un dels dominis de la subunitat S₁, aquest s'uneix a l'enzim i el patogen penetra a la cèl·lula per un mecanisme de fusió de membranes^(32–34). Un cop el virus és a dins del pneumòcit, es desencadena una cascada de senyalitzacions⁽¹²⁾ (**Figura 7**) en la qual s'activen citocines inflamatòries, hi ha quimiotaxis de neutròfils, aparició de cèl·lules T citotòxiques, etc. També s'indueix l'activació de la cascada de coagulació perquè l'atac de les cèl·lules immunes degrada la membrana alveolar (generant hemorràgies, exsudats i mort cel·lular), però és una resposta contraproductiva ja que dificulta la funció principal de l'alvèol: l'intercanvi de gasos.

Addicionalment, disminueix la síntesis de tensioactiu per part dels pneumòcits i s'acumula col·lagen i fibrina, dificultant encara més l'intercanvi⁽¹²⁾.

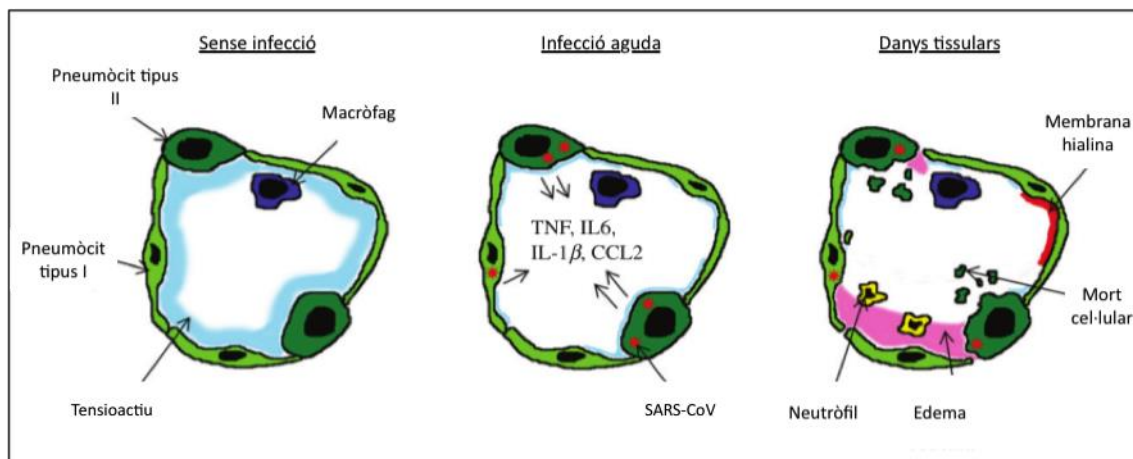


Figura 7: Efectes del SARS-CoV en l'alvèol: Durant la infecció aguda hi ha alliberament de factors de necrosis, interleucines i altres citocines que desencadenen la resposta immune provocant inflamació, edemes, apoptosis, etc. Imatge adaptada de (12)

Per tant, a nivell pulmonar hi ha disfunció i descamació alveolar, edemes, hemorràgies, inflamació i fibrosis; el sumatori d'aquests efectes desencadenats per la resposta contra el SARS-CoV pot generar una Síndrome de Dificultat Respiratòria Aguda (abreujat en anglès com ARDS) que compromet la vida del pacient^(5,12,17,19,20).

6.2.5 Clínica

El virus infecta a ambdós sexes i a qualsevol edat. El període d'incubació varia segons persona, però generalment s'ha vist que es situa al voltant dels 5 dies, tot i que s'han descrit casos al cap 2 setmanes^(20,30).

Inicialment, els pacients presenten febre, miàlgia, tos seca i malestar general^(5,20,30); símptomes que en principi no indiquen cap patologia greu però dificulten el diagnòstic perquè són comuns amb altres virus respiratoris. També pot haver diarrea aquosa. No obstant això, s'han descrit casos asimptomàtics.

La clínica greu s'inicia al cap d'una setmana: el pacient pot presentar símptomes majors com dispnea, dolor pleural i anomalies anatòmiques^(12,20) apreciables amb rajos X a conseqüència del mecanisme a nivell alveolar explicat, evidenciant una pneumònia atípica. A nivell de laboratori es poden detectar (no sempre) limfopènia, increment de lactat deshidrogenasa (indica una possible lesió tissular), increment de transaminases hepàtiques i increment de marcadors proinflamatoris com les citocines^(2,12,20).

Finalment, en casos greus (sobretot persones de risc amb comorbiditats respiratòries, metabòliques o immunocompromesos) la infecció pot complicar-se en l'ARDS, al voltant de la 3ra setmana d'infecció, la qual pot ser mortal (10% dels casos) perquè provoca situacions d'hipoventilació i una possible fallada respiratòria.

6.2.6 Tractament i prevenció

Com s'ha mencionat en les característiques generals de la família, actualment no es disposa de tractaments antivirals aprovats ni vacunes pels coronavirus humans^(2,10,19). Aquesta manca de fàrmacs és, lògicament, més preocupant en els casos d'infecció per SARS-CoV i MERS-CoV que en la resta d'espècies.

Durant l'epidèmia descrita en l'apartat anterior, en Canadà i Xina es van utilitzar tractaments empírics amb ribavirina, corticosteroides i immunomoduladors (tot i no disposar d'evidències d'eficàcia en aquell moment) però no van aportar els resultats esperats^(17,20,22). En vista de la falta d'un arsenal terapèutic i la necessitat imperiosa de reduir el número de morts, es van iniciar una sèrie d'estudis *in vitro* i *in vivo* (estudis aleatoritzats controlats, cohorts i casos controls) amb diverses molècules que eren candidates a ser potencials tractaments^(5,8,16,17,19,20).

1. Ribavirina: Té activitat antiviral en condicions de laboratori i mostra sinergia amb els interferons, però *in vivo* en pacients no mostra resultats beneficiosos.
2. Combinació de lopinavir i ritonavir: *In vitro* inhibeix l'efecte citopàtic del virus però en pacients no va demostrar resultats clars.
3. Corticosteroides: Estudis amb elevades dosis de metilprednisona *in vivo* demostraven que no era un tractament adient ja que la relació benefici-risc no era favorable; no hi havia prou evidència d'efectes positius i sí n'hi havia dels efectes adversos que va causar en alguns pacients (diabetis, problemes ossis o inclús que allargava la virèmia al suprimir la resposta immune). *In vitro* no se'n van realitzar ja que no es podia mesurar la seva eficàcia perquè actua com agent immunomodulador.
4. Interferons: *In vitro* es demostra que els interferons tipus I (abreujat com IFN) presenten activitat antiviral, sobretot el IFN- β . *In vivo* en animals s'observava que l'administració en fases inicials mostrava certs resultats favorables. Malauradament, en humans no demostrava resultats bons ni superiors a la resta de candidats.
5. Immunoglobulines: L'ús d'Ig intravenoses *in vivo* (obtingudes de pacients que van superar la infecció) soles o combinades amb els altres candidats no demostrava efectivitat. *In vitro* no va ser estudiada per la mateixa raó que els corticoides: també actua com agent immunomodulador.

Cal mencionar que aquests estudis es van realitzar amb metodologies que no eren del tot adients ja que les mostres de pacients eren poc significatives, hi havia diferents característiques interindividuals que podien influenciar, el coneixement del nou patogen era encara pobre, etc. Per tant, és possible que el conjunt d'aquests factors generessin certs baixos i que alteressin algun dels resultats⁽¹⁷⁾.

Respecte a nivell preventiu, es van desenvolupar vacunes tant inactivades (virions morts per agents químics) com atenuades (virions vius inofensius) que sembla ser que tenen cert nivell protector en animals de laboratori^(19,35,36) però no es disposa encara d'evidències que demostrin l'eficàcia en l'home⁽¹⁹⁾.

Tot i ser una infecció de mortalitat considerable, amb els esforços realitzats no es va desenvolupar cap tractament curatiu i es requereix de més investigació per tal de dissenyar un possible agent antiviral. Actualment només es disposa de tractaments higiènics, pal·liatius i de suport: teràpies respiratòries, fàrmacs simptomàtics, ventilació assistida i altres mesures aplicades en pneumònies atípiques⁽³⁰⁾.

6.3 MERS-CoV

6.3.1 Història

De manera similar al SARS-CoV, el MERS-CoV no es va descobrir fins que es van reportar els primers casos deguts a un virus desconegut. Concretament, el desencadenant inicial va ser la mort d'un pacient de 60 anys ingressat per una pneumònia en un hospital d'Àrabia Saudita en Juny del 2012^(37,38). En les seves mostres d'esput analitzades, es va observar que totes les proves immunològiques realitzades per la majoria de virus respiratoris coneguts (fins llavors) eren negatives. No obstant això, sí hi havia d'haver algun agent microbiològic perquè s'observava efecte citopàtic i formació de sincitis en els cultius cel·lular, fet que evidenciava un creixement viral⁽³⁸⁾.

Per tal d'identificar la identitat de l'agent, es va recórrer a les tècniques moleculars (PCR); al aplicar-les al sobrenedant dels cultius s'evidenciava la presència d'un coronavirus no seqüenciat. Al realitzar les proves filogenètiques, es va descobrir una nova espècie dins del gènere beta i es va anomenar HCoV-EMC^(37,38).

Aquest nou virus no se'l va donar gaire importància perquè se'l va considerar un cas aïllat fins al setembre del mateix any; es va reportar el segon aïllament del mateix virus en un viatger procedent del golf Pèrsic que va ser ingressat en un hospital del Regne Unit^(37,39). A l'observar la coincidència geogràfica, es va realitzar un estudi retrospectiu per determinar possibles casos existents en els països veïns i es va trobar que existien dos casos ingressats en abril del 2012 en un hospital de Jordània^(20,37,40), gràcies a les mostres d'alguns dels pacients que es van conservar en bones condicions (en l'actualitat es creu que possiblement Jordània va ser el primer focus del virus).

A conseqüència dels resultats descoberts, es va teoritzar que el nou virus es va originar en la regió de la península aràbiga; hipòtesis recolzada pels casos de HCoV-EMC reportats per part de l'OMS a finals del 2012⁽⁴¹⁾ ja que tots provenien de l'Orient Mig, directament (gent local) o indirectament (viatgers). Per aquest últim motiu es va canviar el seu nom a MERS-CoV.

Gràcies a l'experiència adquirida del SARS-CoV respecte noves espècies de coronavirus i el fet de no infravalorar-les, es van disparar les alertes sanitàries per por a una nova epidèmia: els casos reportats presentaven una simptomatologia respiratòria greu (que requerien la corresponent hospitalització), elevada mortalitat i absència de tractament farmacològic eficaç disponible.

Afortunadament, al llarg del 2013 no es va enregistrar una xifra tant significativa de casos de MERS-CoV ni es va propagar tant com s'esperava: tot i que la mortalitat era elevada, només es van notificar 168 casos⁽⁴²⁾ dels quals 158 es situaven en territori àrab i els 10 casos restants eren constituïts per estrangers que provenien dels països àrabs o que s'havien infectat al contactar amb algun viatger de la zona⁽⁴³⁾.

No obstant això, al llarg del 2014 (sobretot) i 2015 sí van augmentar considerablement les xifres⁽⁴²⁾ (**Figura 8**). Tot i que els casos exteriors a Aràbia Saudita no eren gaire nombrosos, va haver-hi una excepció rellevant: un brot en la República de Corea en juny de 2015 (**Figura 8**) degut a un viatger procedent de la península aràbiga que va disseminar el virus^(42,44). A finals de juliol del mateix any, es van enregistrar 185 casos coreans degut al que es considera el major brot exterior de la península^(42,45,46).

Des del setembre fins l'1 d'abril de 2016 s'han declarat 1698 casos en 26 països diferents⁽⁴⁷⁾ entre els quals destaca majoritàriament Aràbia Saudita (**Figura 8**). D'aquest número, 609 han sigut mortals, és a dir, un 36% dels infectats.

A diferencia del SARS-CoV, actualment es segueixen declarant casos i, per tant, encara no s'ha donat per finalitzada l'epidèmia de MERS-CoV⁽⁴⁷⁾.

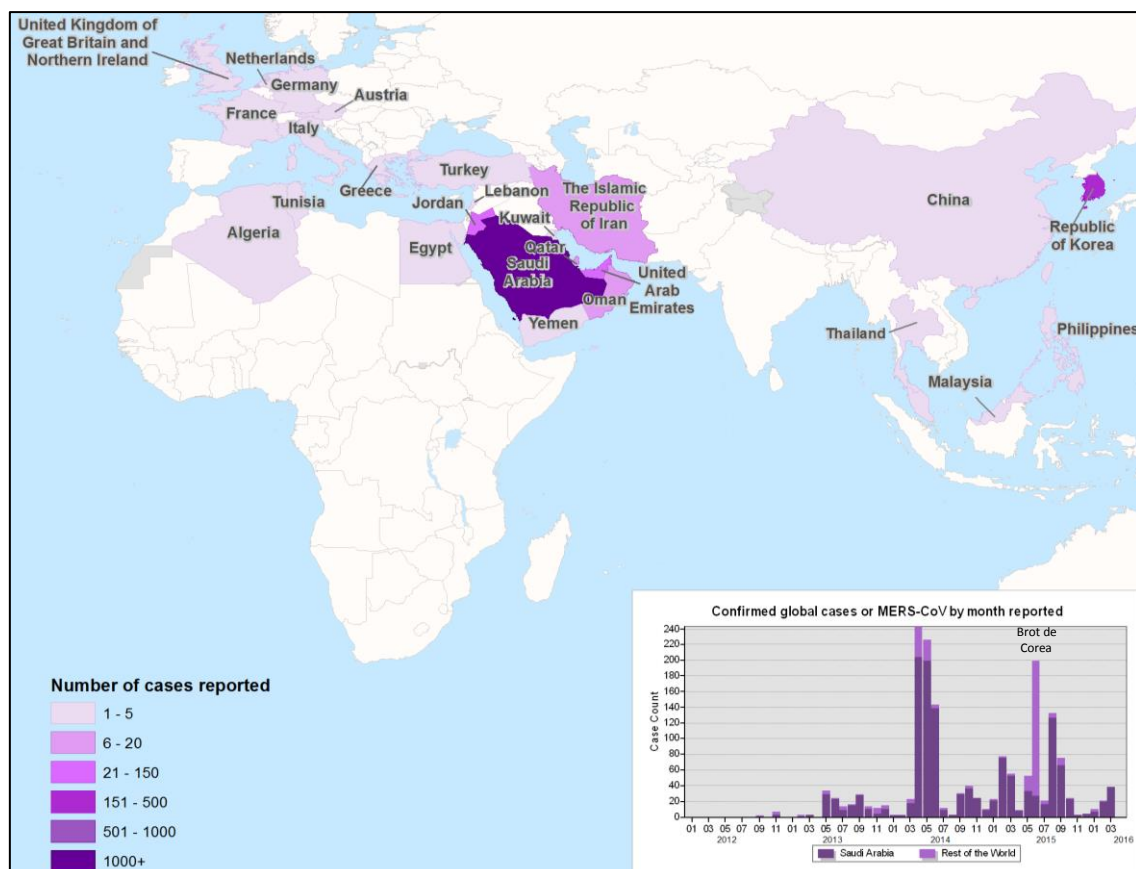


Figura 8: Països d'Europa, Àfrica i Àsia amb casos de MERS-CoV declarats des de 2012 fins al 1 d'abril de 2016. S'observa que Àrabia Saudita té el major nombre de casos. Corea també destaca degut al brot mencionat de l'estiu de 2015. En la zona inferior s'inclou una representació gràfica dels casos mensuals a nivell mundial on s'aprecia el pic del brot coreà. Imatge adaptada de (47)

6.3.2 Origen del virus

De la mateixa manera que el SARS-CoV, per tal d'establir mesures sanitàries pel MERS-CoV s'havia d'esbrinar el seu origen, mecanisme de transmissió, reservoris, etc.

Aprofitant els coneixements adquirits en les investigacions del virus del 2002, es va partir de la base hipotètica que el MERS-CoV també era un patògen que provenia d'un coronavirus ancestral zoonòtic^(12,20,46,48) i, mitjançant determinades mutacions que li van permetre modificar la seva especificitat d'hoste, va ser capaç de travessar la barrera interespecie per finalment infectar a l'home⁽¹⁹⁾.

En un estudi serològic realitzat amb 10.009 habitants d'Aràbia Saudita es va veure que un 0,15% dels voluntaris presentaven anticossos contra el MERS-CoV⁽⁴⁹⁾. No obstant això, aquest percentatge incrementava en aquells individus que havien contactat amb bestiar de granja o domèstic^(49,50) (sobretot cuidadors i xarcuters). Aquest resultat, sumat al fet de que l'alimentació de la seva cultura depèn molt de la carn i llet obtinguts⁽⁴⁰⁾ (factors d'exposició), va despertar l'interès de realitzar estudis en animals.

Els estudis serològics en animals van ser negatius per vaques, ovelles i cabres però positius per la majoria de dromedaris^(20,44,50) (*Camelus dromedarius*), indicant així que havien estat infectats pel MERS-CoV o alguna espècie relacionada. A més, un altre estudi amb mostres del 1992 enuncitava la hipòtesis de que el virus ja havia infectat als camells algun cop en el passat⁽⁵¹⁾. Posteriorment, es van realitzar PCR dels dromedaris seropositius i alguns evidenciaven seqüències del virus quasi idèntiques amb les d'alguns pacients (diferien en alguna substitució de bases), fet pel qual es va considerar que podia ser un possible reservori del MERS-CoV^(40,44), però no estava confirmat ja que no se sabia si el camell va infectar primer a l'home, si va ser la situació inversa o si tots dos van ser infectats per un tercer agent desconegut^(52,53).

Finalment, en els estudis filogenètics per classificar el nou agent, es va observar que presentava similitud genètica amb els *Betacoronavirus* dels ratpenats HKU4 i HKU5 (**Figura 5**), recolzant així la possibilitat de que sorgís d'un Bt.CoV de manera similar al SARS-CoV, tot i que encara no s'ha demostrat amb total certesa^(12,19,20,40,44,48,53). Actualment, es creu que els ratpenats també poden actuar com a reservoris del MERS-CoV perquè comparteix el mateix receptor amb els Bt.CoV mencionats⁽⁵⁴⁾. A més, en un estudi amb una mostra fecal del gènere *Taphozous perforatus* (ratpenat de cua de

beina egípcia) es va detectar la presència de la mateixa seqüència la publicada pel HCoV-EMC^(40,55), fet que dóna encara més suport a la idea de reservori.

6.3.3 Mecanisme de transmissió

Com s'ha mencionat al llarg de l'apartat anterior, és creu que el virus és d'origen zoonòtic i que una de les fonts virals ha sigut el ratpenat, el qual li va transmetre el MERS-CoV a altres espècies animals més properes a l'home.

El principal hoste intermediari és el dromedari degut a que és un animal molt rellevant en la cultura àrab: és present en festivals/celebracions, la seva carn/llet constitueixen aliments apreciats en la seva dieta (s'ha detectat el virus en la llet de camells infectats⁽⁵⁶⁾), la seva orina és apreciada per propietats medicinals, etc. Per tant, és un animal que juga el paper de principal via en la transmissió ratpenat-home^(40,56,57), ja sigui per contacte directe estret (aerosols, gotetes i saliva) o indirecte (aliments i medicines derivades). Evidentment, les persones amb major risc són els que estan més exposades a aquests animals^(49,57) (cuidadors, comerciants, etc.).

Respecte la transmissió entre persones, aquesta es descriu com esporàdica ja que no sembla ser gaire efectiva (comparat amb el SARS-CoV) i moltes vegades està associada al cuidat d'un pacient ja infectat (hospitals o el cas del brot de Corea) o contactes molt estrets com familiars^(12,20,40,44,48,57). Com molts altres coronavirus, el mecanisme principal de transmissió és via aèria mitjançant gotetes/aerosols formats al esternudar/tossir. També s'ha demostrat que el virus sobreviu unes 8-48h en superfícies inerts, possibilitant així la transmissió via fòmits^(40,58).

6.3.4 Patogènia

Tal i com es menciona en la **Taula 1**, el receptor del MERS-CoV és l'enzim dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) ja que és reconegut específicament per la subunitat S₁ del virus^(46,59,60). Aquest enzim també se'l coneix com CD26 i regula certes activitats hormonals (com la de la glucosa) i determinades citocines^(59,60).

La DPP4 és el punt d'unió del patògen en determinats teixits on s'expressa: epitel·li respiratori, renal i macròfags alveolars^(46,48) (tot i que no és sap el motiu exacte del tropisme per aquests^(40,60) ja que també és present en intestí, fetge, pròstata, etc.).

Quan infecta a les cèl·lules respiratòries (pneumòcits i epitel·li bronquial) s'activen les defenses immunitàries de l'organisme (interferons, cèl·lules dendrítiques, limfòcits T,

etc.) però no són efectives perquè el MERS-CoV gaudeix de mecanismes que contraresten la seva producció/activació^(20,46) i li permeten evadir-les; és capaç de replicar-se dins dels propis macròfags, contraresta els efectes de les citocines antivirals, indueix l'apoptosi en les cèl·lules T, etc. El conjunt d'aquests mecanismes contribueix a la seva elevada patogenicitat i mortalitat⁽⁴⁶⁾.

Encara que encara resten mecanismes que cal investigar (sobretot els relacionats amb els teixits no pulmonars), se sap que el sumatori de la replicació en el tracte respiratori i de l'evasió del sistema immune confereixen al virus la capacitat de produir la mort cel·lular del teixit pulmonar: a nivell de laboratori produeix efecte citopàtic i degrada/altera la membrana, les cromatines i les unions cel·lulars⁽⁴⁸⁾.

6.3.5 Clínica

La clínica del MERS-CoV comparteix certes característiques comunes amb la del SARS-CoV: infecten a ambdós sexes i a totes les edats, però desgraciadament és més greu.

El període d'incubació és de 5 dies i, com cabria esperar-se d'un coronavirus, els símptomes inicials inclouen^(20,40,57): febre, tremolors, mal de coll, tos, miàlgies, artràlgies, malestar i simptomatologia gastrointestinal (vòmits i diarrea), tot i que també s'han descrit casos asimptomàtics. A continuació, durant la primera setmana, el pacient desenvolupa una ràpida pneumònia coneguda com MERS, la qual acostuma a requerir ventilació assistida i poden aparèixer alteracions estructurals a nivell pulmonar^(40,48): infiltracions, vessaments, exsudats, etc.

A nivell de laboratori es detecta principalment limfopènia, presència del virus en orina (en casos de xoc sèptic també en sang) i increment de lactat deshidrogenasa.

En els casos més greus (sobretot persones amb comorbiditats), la infecció per MERS-CoV pot desembocar en una ARDS, una fallada multiorgànica (s'han descrit casos de fallades renals) o un xoc sèptic^(20,57). A més, hi ha la possibilitat d'adquirir coinfeccions per altres virus respiratoris com el de la grip i bacteris nosocomials com *Staphylococcus aureus* o *Klebsiella pneumoniae*; gràcies al fet de rebre ventilació mecànica i a la intubació requerida, s'obre una potencial via d'entrada d'aquests microorganismes⁽²⁰⁾.

Qualsevol de les 3 conseqüències esmentades poden ser mortals pel pacient (40% dels casos) i la seva progressió és molt més ràpida que en el SARS (12 dies vs. 21 dies).

6.3.6 Tractament i prevenció

Actualment no es disposa de cap vacuna ni tractament específic contra el MERS-CoV i les mesures es basen en la higiene personal i teràpia de suport^(20,40,57): ventilació assistida, antibiòtics profilàctics per evitar coinfeccions, etc. En casos de fallada renal es pot recórrer al transplantament de ronyó.

Encara que no hi ha cap fàrmac específic, existeixen alguns eficaços a nivell de laboratori i possibles estratègies per obtenir-ne de nous^(20,40,44,48,59,61):

- Inhibidors de la unió: S'han desenvolupat 2 anticossos (denominats REGN3051 i REGN3048) que bloquegen la subunitat S₁ i eviten que s'uneixi a la DPP4.

Per altra banda, s'han dissenyat pèptids i anticossos que s'uneixen a la DPP4 i també inhibeixen competitivament la unió (amb la subunitat en aquest cas).

- Inhibidors de la replicació: Un dels passos durant la replicació dels coronavirus és el processament de la poliproteïna per part d'unes proteases per obtenir la RNA polimerasa (**Figura 2 - Fase 3**). Partint d'aquesta premissa, s'han aïllat inhibidors covalents de les proteases PLpro i 3CLpro, les quals intervenen en el procés i constitueixen dianes terapèutiques específiques del virus.

- Inhibidors de les proteïnes accessòries: Un dels mecanismes de defensa del MERS-CoV és el bloqueig de la resposta immune de l'hoste. Això és gràcies a unes proteïnes anomenades accessòries que confereixen major virulència al patogen; la proteïna M, la 4a, la 4b i la 5. Concretament, s'ha vist que la 4a és la que té un major paper en el bloqueig dels interferons i la seva inhibició permetria a la cèl·lula hoste generar de nou la resposta immunitària contra el virus.

- Fàrmacs aprovats inespecífics: inhibeixen la seva replicació *in vitro*: lopinavir, ribavirina, cloroquina, clorpromazina, loperamida, àcid micofenòlic, ciclosporina A i els interferons alfa i beta.

Desgraciadament però, actualment no es disposa de suficient evidència científica per assegurar que aquests tractaments són efectius en les persones⁽²⁰⁾.

Es requereix de més investigacions, assajos i proves per aïllar tractaments específics i efectius, però al ser un virus que afecta a països amb poc nivell econòmic, l'indústria farmacèutica no veu rentable la seva inversió i el desenvolupament⁽⁴⁴⁾.

7. Discussió

En vista dels resultats, es pot afirmar que en cap dels dos casos la humanitat estava realment preparada per manejar les epidèmies provocades per aquests virus.

Inicialment, va ser més difícil controlar al SARS-CoV i no es va poder evitar que s'estengués a altres països fóra d'Àsia. En els darrers anys s'ha vist molt incrementat la mobilitat de les persones (sobretot el transport aeri), cosa que facilita enormement la propagació d'agents infecciosos. A més, altres motius que també van dificultar el control del virus podrien haver sigut el fet de que la comunitat científica no s'esperava que una família de virus tant coneguda pogués ser responsable de tantes morts i que no atribuïen tanta importància als mecanismes de recombinació genètica de virus zoonòtics.

En ambdós virus, les notificacions dels continus brots de pneumònies atípiques van ser el desencadenant clau que va permetre iniciar les corresponents investigacions posteriors per determinar el mecanisme de transmissió, reservoris, origen i altra informació essencial perquè autoritats internacionals (OMS) i nacionals (CDC i altres) poguessin actuar adequadament. Destacar la importància de les tècniques de diagnòstic molecular; gràcies a elles es va poder confirmar la presència dels virus en pacients i animals sospitosos, així com establir relacions filogenètiques amb espècies genèticament similars per, finalment, aïllar l'origen.

És possible que en èpoques passades haguessin sorgit virus que causessin epidèmies similars però no es documentessin per manca de tècniques diagnòstiques, manca d'eines de comunicació, menor consciència de la comunitat científica, menor moviment migratori de les persones, menor densitat poblacional, etc.

Per sort, en el cas del MERS-CoV, gràcies a l'experiència adquirida amb el primer, es va aconseguir identificar l'origen més ràpid, les zones geogràfiques afectades i el paper del dromedari. Conseqüentment, es van poder establir mesures i alertes sanitàries per dificultar la propagació; tot i que actualment es segueixen reportant casos de MERS, aquests són només a nivell de península aràbiga i de naturalesa espontània.

Tot i que inicialment no és consideraven tant rellevants als coronavirus, actualment tenen major interès clínic després de veure que l'origen del SARS-CoV i MERS-CoV ha sigut probablement a partir de mutacions de les espècies animals: són els virus RNA amb el major genoma, la seva RNA polimerasa té major taxa d'errors que una DNA polimerasa, el seu mecanisme de replicació és mitjançant diversos RNA subgenòmics monocistrònics i infecten tant animals com humans. El sumatori d'aquestes característiques faciliten la mutació per recombinació genètica i com a conseqüència, l'aparició de noves espècies (un exemple similar seria el virus de la grip).

Per finalitzar, encara que s'ha realitzat moltes investigacions d'aquestes noves espècies, segueixen havent incògnites i hipòtesis no demostrades totalment. Es requereixen més estudis i més recerca per tal de desenvolupar tractaments realment efectius; malgrat la mortalitat que presenten aquests coronavirus, no es disposa de mesures específiques ni vacunes, possiblement degut al fet de que el desenvolupament d'antivirals és molt més complicat que el d'antibiòtics: els virus són més difícils de manipular que els bacteris, presenten major taxa de mutació, major variabilitat genètica i cal establir dianes víriques específiques perquè s'actua a nivell intracel·lular. A més, també poden haver motius econòmics; com que en principi s'ha finalitzat l'història del SARS-CoV i són virus que han infectat a països poc desenvolupats (països de l'Est), és possible que l'indústria farmacèutica tingui major interès en invertir el seu capital en desenvolupar antivirals per aquelles infeccions que afecten més a nivell mundial o als països més desenvolupats, com són el VIH o l'hepatitis.

8. Conclusions

1. El SARS-CoV i el MERS-CoV són coronavirus nous i recentment descrits.
2. El SARS-CoV i el MERS-CoV són d'origen zoonòtic i provenen de mutacions de coronavirus de ratpenats.
3. El SARS-CoV pot tenir com reservori el ratpenat ja que algunes soques de *SARS-like* poden infectar a cèl·lules humanes, fet que no s'ha demostrat en condicions no experimentals.
4. El MERS-CoV també sembla presentar com a reservori el ratpenat.
5. La transmissió d'ambdós virus des del reservori fins a l'home és mitjançant hostes intermediaris: la civeta i el dromedari. Ambdós animals tenen importància en la cultura i la societat on es van originar els nous agents.
6. La via principal de transmissió d'ambdós virus entre persones són les secrecions respiratòries. Els fòmits constitueixen mecanismes secundaris de transmissió.
7. La transmissió del MERS-CoV és menys efectiva que la del SARS-CoV.
8. El receptor cel·lular específic del SARS-CoV és l'ACE-2. En canvi, el del MERS-CoV és la DPP4.
9. Ambdós virus provoquen una simptomatologia respiratòria inicial amb evolució posterior a una pneumònia atípica (SARS i MERS). Si aquesta s'agreuja pot ser mortal (major en MERS i en pacients amb comorbiditats).
10. Ambdós virus infecten a totes les edats i als dos sexes. Lògicament, la població de major risc són els que estan en contacte amb els hostes intermediaris o amb els infectats.
11. Actualment no es reporten més casos de SARS-CoV però sí de MERS-CoV.
12. Actualment no es disposa de tractament específic ni vacuna per cap dels dos.

9. Bibliografia

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus taxonomy: 2014 release [Internet]. Montreal: ICTV; 2014 [data darrera actualització: 2015; data consulta: 24 febrer 2016]. Recuperat de: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. En: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editors. Coronaviruses: methods and protocols. Totowa: Humana Press Inc.; 2015. p. 1-23.
3. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-95.
4. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-73.
5. Marcos Maeso MA, Benito Hernández MN. Infecciones por rinovirus y coronavirus. Síndrome respiratorio agudo grave. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editors. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 876-85.
6. Romero Cabello R. Coronavirus. En: Romero Cabello R, editor. Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 3a ed. México, D.F: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 545-51.
7. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DH, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP, et al. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Wien: Springer-Verlag; 1995.
8. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(4):635-64.
9. Chan PK, Chan MC. Tracing the SARS-coronavirus. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl.2):S118-21.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Coronavirus [Internet]. Atlanta: CDC; 2014 [data darrera actualització: 5 juny 2014; data consulta: 26 febrer 2016]. Recuperat de: <http://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html>
11. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(4):247-62.
12. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*. 2015;235(2):185-95.
13. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003;300(5624):1399-404.
14. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*. 2014;6(8):2991-3018.
15. Bergmann CC, Lane TE, Stohlman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(2):121-32.
16. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet*. 2003;362(9380):293-4.
17. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):1525-31.
18. Sutton TC, Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: from SARS to MERS coronavirus. *Virology*. 2015;479-480:247-58.
19. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(12):836-48.
20. Hui DS, Memish ZA, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(3):233-41.
21. Shors T. Virus : estudio molecular con orientación clínica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009.
22. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1977-85.

23. World Health Organization (WHO). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. WHO; 2004 [data consulta: 7 març 2016]. Recuperat de: http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
24. Hon CC, Lam TY, Shi ZL, Drummond AJ, Yip CW, Zeng F, et al. Evidence of the recombinant origin of a bat severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus and its implications on the direct ancestor of SARS coronavirus. *J Virol*. 2008;82(4):1819-26.
25. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005;310(5748):676-9.
26. Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M, et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *J Virol*. 2005;79(18):11892-900.
27. Han HJ, Wen HL, Zhou CM, Chen FF, Luo LM, Liu JW, et al. Bats as reservoirs of severe emerging infectious diseases. *Virus Res*. 2015;205:1-6.
28. Lau SK, Li KS, Tsang AK, Shek CT, Wang M, Choi GK, et al. Recent transmission of a novel alphacoronavirus, bat coronavirus HKU10, from Leschenault's rousettes to pomona leaf-nosed bats: first evidence of interspecies transmission of coronavirus between bats of different suborders. *J Virol*. 2012;86(21):11906-18.
29. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535-8.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Frequently Asked Questions About SARS [Internet]. Atlanta: CDC; 2004 [data darrera actualització: 2 juliol 2012; data consulta: 4 març 2016]. Recuperat de: <http://www.cdc.gov/sars/about/faq.html>
31. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
32. Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(21):2738-43.
33. Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, Hooper NM, Korstanje R, Osterhaus AD, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol*. 2007;212(1):1-11.
34. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(22):7988-93.
35. Lamirande EW, DeDiego ML, Roberts A, Jackson JP, Alvarez E, Sheahan T, et al. A live attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus is immunogenic and efficacious in golden Syrian hamsters. *J Virol*. 2008;82(15):7721-4.
36. Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Enjuanes L, Perlman S. Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein. *J Virol*. 2013;87(12):6551-9.
37. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87(14):7790-2.
38. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814-20.
39. Bermingham A, Chand MA, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Euro Surveill*. 2012;17(40):20290.
40. Mackay IM, Arden KE. Middle East respiratory syndrome: an emerging coronavirus infection tracked by the crowd. *Virus Res*. 2015;202:60-88.
41. World Health Organization (WHO). Background and summary of novel coronavirus infection – as of 21 December 2012 [Internet]. WHO; 2012 [data consulta: 4 abril 2016]. Recuperat de: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/update_20121221/en/
42. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary of current situation, literature update and risk assessment. [Internet]. WHO; 2015 [data consulta: 6 abril 2016]. Recuperat de: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-7july2015/en/

43. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update—as of 20 January 2014 [Internet]. WHO; 2014 [data consulta: 6 abril 2016]. Recuperat de:
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_20_Jan_2014.pdf?ua=1
44. Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Exp Mol Med*. 2015;47(8):e181.
45. World Health Organization (WHO). MERS-CoV in Republic of Korea at a glance as of 29 July 2015 [Internet]. Manila: WHO; 2015 [data consulta: 5 abril 2016]. Recuperat de:
http://www.wpro.who.int/outbreaks_emergencies/wpro_coronavirus/en/
46. Zhou J, Chu H, Chan JF, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: virus-host cell interactions and implications on pathogenesis. *Virol J*. 2015;12:218.
47. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) maps and epicurves [Internet]. WHO; 2015 [data darrera actualització: 1 abril 2016; data consulta: 5 abril 2016]. Recuperat de:
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/maps-epicurves/en/
48. van den Brand JM, Smits SL, Haagmans BL. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Pathol*. 2015;235(2):175-84.
49. Müller MA, Meyer B, Corman VM, Al-Masri M, Turkestani A, Ritz D, et al. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):559-64.
50. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(10):859-66.
51. Corman VM, Jores J, Meyer B, Younan M, Liljander A, Said MY, et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, Kenya, 1992-2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(8):1319-22.
52. Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, Myers R, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(2):140-5.
53. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2499-505.
54. Wang Q, Qi J, Yuan Y, Xuan Y, Han P, Wan Y, et al. Bat origins of MERS-CoV supported by bat Coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26. *Cell Host Microbe*. 2014;16(3):328-37.
55. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, Fagbo SF, Kapoor V, Epstein JH, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1819-23.
56. Reusken CB, Farag EA, Jonges M, Godeke GJ, El-Sayed AM, Pas SD, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) RNA and neutralising antibodies in milk collected according to local customs from dromedary camels, Qatar, April 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(23):1-5.
57. World Health Organization (WHO). Frequently Asked Questions on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. WHO; 2012 [data darrera actualització: 12 juliol 2015; data consulta: 5 abril 2016]. Recuperat de:
http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/faq/en/
58. van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill*. 2013;18(38):1-4.
59. Reinhold D, Brocke S. DPP4-directed therapeutic strategies for MERS-CoV. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(2):100-1.
60. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
61. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. What are our pharmacotherapeutic options for MERS-CoV? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(3):235-8.

10. Agraïments

Per finalitzar, com tots els treballs, hi ha un apartat dedicat a aquelles persones que segurament sense la seva intervenció, no s'hagués pogut redactar aquest Treball de Final de Grau amb la mateixa facilitat, interès i qualitat.

Encara que en el pla docent s'especifica que la responsabilitat recau en l'alumne, part del mèrit també ha sigut gràcies a:

- El suport rebut per part de la família i amics.
- Les indicacions, suggeriments, aclariments, correccions i comentaris aportats per part de la tutora.
- Les sessions de cerca, citació i maneig del gestor bibliogràfic per part del personal de la Biblioteca de la Facultat de Farmàcia, els quals m'han aclarit posteriorment molts dubtes respecte la bibliografia.
- L'ajuda per part dels farmacèutics de l'Hospital del Mar; em van deixar consultar els llibres de microbiologia i virologia que disposaven, així com també van escoltar la petició de realitzar una entrevista amb un metge especialista en infeccions o en pneumologia. Malauradament, no va ser factible ja que en aquest hospital mai havien tingut cap cas de SARS ni MERS, no els havien sol·licitat cap medicació des d'un altra centre per intentar pal·liar-los ni coneixien de cap hospital proper que n'hagués tingut.