

## COVID-19: aktualny stan wiedzy

## COVID-19: *the current knowledge*

Małgorzata Bilińska<sup>1</sup> **A B D E F** (ORCID ID: 0000-0002-1037-9742)

Małgorzata Zadurska<sup>2</sup> **A D E** (ORCID ID: 0000-0002-2303-4102)

Ewa Czochrowska<sup>2</sup> **A D E F** (ORCID ID: 0000-0003-1009-6483)

**Wkład autorów:** **A** Plan badań **B** Zbieranie danych **C** Analiza statystyczna **D** Interpretacja danych  
**E** Redagowanie pracy **F** Wyszukiwanie piśmiennictwa

**Authors' Contribution:** **A** Study design **B** Data Collection **C** Statistical Analysis **D** Data Interpretation  
**E** Manuscript Preparation **F** Literature Search

<sup>1</sup> Zakład Stomatologii i Zdrowia Jamy Ustnej, Uniwersytet w Aarhus, Dania  
*Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Denmark*

<sup>2</sup> Zakład Ortodontji, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
*Department of Orthodontics, Medical University of Warsaw*

### Streszczenie

Epidemia choroby zakaźnej COVID-19, która została wywołana nowym typem koronawirusa SARS-CoV-2, rozpoczęła się w Wuhan w Chinach pod koniec 2019 roku. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła stan pandemii COVID-19 i nadała status zagrożenia dla zdrowia publicznego o znaczeniu międzynarodowym 10 marca 2020 roku. Transmisja wirusa związana z wytwarzaniem aerozolu stanowi największe zagrożenie w szpitalach, a także w gabinetach stomatologicznych. **Cel.** Celem pracy było omówienie obecnego stanu wiedzy dotyczącej nowego wirusa SARS-CoV-2 i wywołanego nim zakażenia koronawirusem (COVID-19) na podstawie istniejącego piśmiennictwa naukowego i innych dostępnych publikacji. **Materiał i metody.** Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa dotyczący wirusa SARS-CoV-2 i zakażenia COVID-19 od 1 stycznia 2020. Wykorzystano

### Abstract

The COVID-19 epidemic, caused by a new type of coronavirus SARS-CoV-2, began in Wuhan, China in late 2019. The World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 pandemic and granted the status of public health threat of international importance on 10th of March 2020. Virus transmission associated with aerosol production is the greatest risk at hospitals and in dental practices. **Aim.** The aim of the study was to review the literature regarding the current knowledge of the new SARS-CoV-2 virus, that caused coronavirus disease (COVID-19). **Material and methods.** A review of literature on the SARS-CoV-2 virus and COVID-19 infection has been performed since 1st January 2020. **Results.** The paper describes epidemiology and morphology of the SARS-CoV-2 virus in relation to its cellular transmission and symptoms of COVID-19 with the influence of associated comorbidities.

Adres do korespondencji/*Correspondence address:*

Ewa Czochrowska  
Zakład Ortodontji, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Stanisława Binińskiego 6  
02-097 Warszawa  
e-mail: ortodoncja@wum.edu.pl



Copyright: © 2005 Polish Orthodontic Society. This is an Open Access journal, all articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

medyczne bazy danych PubMed i Medline. **Wyniki.** W pracy przedstawiono epidemiologię i budowę wirusa w odniesieniu do jego transmisji komórkowej oraz objawy zakażenia COVID-19 i wpływ chorób towarzyszących. Ponadto omówiono rozprzestrzenianie zakażenia, profilaktykę i ochronę osobistą oraz dostępne metody. Celowane leczenie farmakologiczne nowego koronawirusa SARS-CoV-2 nie jest jeszcze dostępne i trwają prace nad skuteczną szczepionką. **Podsumowanie.** Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań naukowych w celu opracowania skutecznych procedur profilaktycznych i terapeutycznych dotyczących zakażenia COVID-19. (Bilińska M, Zadurska M, Czochrowska E. COVID-19: aktualny stan wiedzy. *Forum Ortod* 2020; 16 (1): 27-36).

Wpłynęło: 16.02.2020

Przyjęto do druku: 31.03.2020

<https://doi.org/10.5114/for.2020.94865>

**Słowa kluczowe:** COVID-19, koronawirus, SARS-CoV-2

## Wstęp

Koronawirusy (COVs) zostały odkryte w latach 60. XX wieku. Należą do rzędu Nidovirales, rodziny Coronaviridae, która dzieli się na dwie podrodziny: Torovirinae oraz Orthocoronavirinae. Koronawirusy atakują głównie zwierzęta, między innymi wielbłądy, ptaki, bydło oraz koty. W zależności od serotypu i genotypu można je podzielić na cztery typy:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . Trofizm i patogenność wirusa są ściśle związane z grupą, do której przynależy. Alfa (alphaCoV,  $\alpha$ ) i betakoronawirusy (betaCoV,  $\beta$ ) atakują ssaki, w tym nietoperze. W niektórych przypadkach koronawirusy posiadają zdolność przenoszenia się na ludzi. Przykładem transmisji wirusa z ptaków na ludzi jest ptasia grypa (CoV-229E) (1-3).

U ludzi koronawirusy  $\alpha$  najczęściej powodują łagodne infekcje górnych dróg oddechowych, natomiast typ  $\beta$  charakteryzuje się wysoką zjadliwością i może prowadzić do zapalenia płuc oraz ciężkich zaburzeń oddechowych, takich jak SARS (z ang. Severe Acute Respiratory Syndrome) i MERS (z ang. Middle East Respiratory Syndrome). Przed 2002 rokiem koronawirusy nie były uważane za groźne patogeny; sytuacja zmieniła się po odkryciu mutacji SARS-CoV, będącej przyczyną licznych zgonów w Chinach w latach 2002-2003 oraz mutacji MERS-CoV w Arabii Saudyjskiej w 2013 r. (1). W 2019 roku w mieście Wuhan, położonym w prowincji Hubei w Chinach, pojawiły się pierwsze doniesienia o wirusie powodującym ciężkie zapalenie płuc (4). Badania wykazały, że przyczyną jest nowy typ wirusa CoV, przypominający wirusy powodujące SARS (podobieństwo w 45-90%) i MERS (w 20-60%). W 2019 roku wirus został nazwany 2019-nCoV i określony przez WHO jako SARS-CoV-2. Jest to nowy koronawirus należący do podtypu  $\beta$ , który wywołuje infekcje u ludzi. Zespół objawów chorobowych wywołanych przez SARS-CoV-2 został nazwany COVID-19 (1, 5).

The spread of the infection, its prevention, personal protection and available treatment methods were also presented based on the existing literature and other available publications. Targeted pharmacological treatment of the new SARS-CoV-2 coronavirus is not yet available and an effective vaccine is still being developed. **Conclusions.** Further research is needed to develop effective prophylactic and therapeutic procedures for COVID-19 infection. (Bilińska M, Zadurska M, Czochrowska E. COVID-19: the current knowledge. *Orthod Forum* 2020; 16 (1): 27-36).

Received: 16.02.2020

Accepted: 31.03.2020

<https://doi.org/10.5114/for.2020.94865>

**Key words:** COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2

## Introduction

Coronaviruses (COVs) were discovered in the 1960s. They belong to the order Nidovirales, family Coronaviridae, which is divided into two subfamilies: Torovirinae and Orthocoronavirinae. Coronaviruses mainly attack animals, including camels, birds, cattle and cats. Depending on the serotype and genotype, they can be divided into four types:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . The trophism and pathogenicity of the virus is closely related to the group to which it belongs. Alpha (alphaCoV,  $\alpha$ ) and betacoronavirus (betaCoV,  $\beta$ ) attack mammals, including bats. In some cases, coronaviruses are transmissible to humans. An example is the transmission of virus from birds to humans - avian influenza (CoV-229E) (1-3).

In humans,  $\alpha$  coronaviruses most often cause mild upper respiratory tract infections, while  $\beta$  coronaviruses are highly virulent and may lead to pneumonia and severe respiratory disorders such as SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) and MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Before 2002, coronaviruses were not considered dangerous; the situation changed after the discovery of the SARS-CoV mutation, which caused many deaths in China in 2002-2003 and MERS-CoV mutation, responsible for many deaths in Saudi Arabia in 2013 (1). In 2019, the virus causing severe pneumonia was reported in Wuhan, Hubei Province, China (4). Research has shown that the cause of an outbreak was a new type of CoV virus, resembling the viruses causing SARS (45-90% similarity) and MERS (20-60%). In 2019, the virus was named 2019-nCoV, defined by the WHO as SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 is a new coronavirus belonging to the  $\beta$  sub-type, causing infections in humans. The disease caused by SARS-CoV-2 has been named COVID-19 (1, 5). Compared to SARS-CoV, SARS-CoV-2 is transmitted much easier from human to human (6). Chan et al. isolated SARS-CoV-2 from a patient travelling from Wuhan with atypical pneumonia. In its structure and nucleotide sequence, the virus corresponds

*COVID-19: the current knowledge*

W porównaniu do wirusa SARS-CoV, wirus SARS-CoV-2 dużo łatwiej przenosi się z człowieka na człowieka (6). Chan i wsp. wyizolowali SARS-CoV-2 od pacjenta podróżującego z Wuhan z atypowym zapaleniem płuc. W swojej budowie i sekwencji nukleotydów wirus odpowiada w 89% wirusowi SARS-like-CoVZXC21 (przenoszonemu przez nietoperze) oraz w 82% wirusowi SARS-CoV, wywołującym SARS u ludzi (2). Li i wsp. poddali analizie 70 wyizolowanych szczepów wirusa SARS-CoV-2 pochodzących z 12 krajów. Analiza genetyczna wykazała, że koronawirus wyizolowany od nietoperzy (betaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013) wykazuje większe podobieństwo do SARS-CoV-2 niż dwa szczepy pozyskane od łuskowców. Łuskowce mogły stanowić ogniwo pośrednie w transmisji wirusa (7). Prowadzone przez Zhang i wsp. badania nad wirusem Pangolin-CoV wykazały, że jest on podobny w ponad 90% do wirusów SARS-CoV-2 i BatCoV RaTG13. Białko S wirusa Pangolin-CoV i SARS-CoV-2 wykazują podobny stopień interakcji z enzymem angiotensyny II (ACE2) (8).

**Cel**

Celem pracy było omówienie obecnego stanu wiedzy dotyczącej nowego wirusa SARS-CoV-2 i wywołanego nim zakażenia koronawirusem (COVID-19) na podstawie istniejącego piśmiennictwa naukowego i innych dostępnych publikacji.

**Materiał i metody**

Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa dotyczący wirusa SARS-CoV-2 i zakażenia COVID-19 od 1 stycznia 2020. Wykorzystano medyczne bazy danych PubMed i Medline.

**Wyniki****Budowa**

Koronawirusy to wirusy, które mają drugie co do wielkości jednoniciowe RNA oraz białkową otoczkę. Nazwa coronaviridae pochodzi od łacińskiego corona oznaczającego koronę. SARS-CoV-2 należy do betaCoV, charakteryzuje się kulistą formą i średnicą 60–140 nm. Podobnie jak inne koronawirusy, SARS-CoV-2 posiada cztery białka strukturalne: S, E, M, N. Białka S, M, E wchodzi w skład otoczki wirusa, natomiast białko N bierze udział w budowaniu nukleokapsydu (1, 6, 9). Białko S jest odpowiedzialne za interakcje z receptorem na powierzchni komórek i łączenie się z błoną komórek gospodarza (6). Domena wiążąca z receptorem (RBD), zlokalizowana w domenie białka S1, odpowiedzialna jest za przyłączanie do komórki gospodarza. Domena białka S2 prowadzi do fuzji pomiędzy błoną komórkową wirusa i komórki gospodarza, co warunkuje wnikięcie cząsteczki koronawirusa do komórki (1, 9).

**Objawy**

Okres inkubacji SARS-CoV-2 wynosi średnio 4,5 do 6,5 dni (10–12). Według WHO najczęściej do rozwoju infekcji

to 89% of the SARS-like-CoVZXC21 virus (transmitted by bats) and 82% of the SARS-CoV virus that causes SARS in humans (2). Study by Li et al. included 70 genomes of SARS-CoV-2 strains from 12 countries. The data suggests, that the coronavirus obtained from bats (betaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013) was more similar to the SARS-CoV-2 virus than the coronavirus obtained from the two pangolin samples. Pangolins could be the intermittent link in virus transmission (7). According to Zhang et al., Pangolin-CoV has shown to be in 91% similar to SARS-CoV-2 and BatCoV RaTG13 viruses. The S-protein of Pangolin-CoV and SARS-CoV-2 showed a similar degree of interaction with the angiotensin II enzyme (ACE2) (8).

**Aim**

The aim of the study was to review the literature regarding the current knowledge of the new SARS-CoV-2 virus, which caused coronavirus disease (COVID-19).

**Material and methods**

A review of literature on the SARS-CoV-2 virus and COVID-19 infection has been performed since 1st January 2020. The search was based on Pubmed and Medline databases.

**Results****Morphology**

Coronaviruses are enveloped viruses with the second largest single stranded RNA and protein envelope. The name coronaviridae comes from the Latin word corona, which means the crown. SARS-CoV-2 belongs to the betaCoV and has a spherical form and a diameter of 60-140 nm. Like other coronaviruses, SARS-CoV-2 has four structural proteins: S, E, M, N. The S, M, E proteins are part of the virus's envelope, while the N protein takes part in building nucleotide (1, 6, 9). S protein is responsible for interactions with the receptor on the cell surface and mediates viral entry into host cells (6). The receptor-binding domain (RBD), located in the S1 protein domain, is responsible for binding with the host cell. The protein domain S2 leads to a fusion between the membrane of the virus and the host cell, which is necessary for the virus to penetrate the cell (1, 9).

**Symptoms**

The incubation period for SARS-CoV-2 is on average 4.5 to 6.5 days (10-12). According to the WHO, the infection develops within 5 days, but incubation period up to 14 days is justified to ensure a safe quarantine period (13). The most common symptoms of COVID infection are fever, dry cough, fatigue and muscle pain. Less common symptoms are sore throat, rhinitis, diarrhoea, haemoptysis, vomiting or chills (4, 14-16) Fever and cough occur in approximately 80% of



dochodzi w trakcie pierwszych 5 dni, lecz w celu zapewnienia bezpiecznego okresu kwarantanny uzasadnione jest określenie czasu inkubacji do 14 dni (13). Najczęściej występującymi objawami infekcji są gorączka, suchy kaszel, zmęczenie, ból mięśni, rzadziej stwierdza się ból gardła, katar, biegunkę, krwopłucie, wymioty lub dreszcze (4, 14–16). Gorączka oraz kaszel występują u 83% pacjentów zakażonych (15). U większości pacjentów infekcja COVID-19 przebiega łagodnie (80%), natomiast u 15% pacjentów odnotowuje się ciężki przebieg choroby, a u 5% występuje szok septyczny (17). Ostry zespół niewydolności oddechowej, ARDS (z ang. Acute Respiratory Distress Syndrome) jest powikłaniem zakażenia wirusem SARS-CoV-2, które występuje najczęściej wśród ludzi starszych, u osób z upośledzoną odpornością i chorobami towarzyszącymi. W ciężkich postaciach COVID-19 występuje także ostre zapalenie płuc, posocznica i wstrząs septyczny (14). U dzieci zakażenie SARS-CoV-2 przebiega najczęściej bezobjawowo lub w łagodny sposób (18). Guan i wsp. zebrali dane medyczne u 1099 pacjentów z COVID-19. Okres wylegania choroby wynosił średnio 4 dni (od 2 do 7 dni), średni wiek pacjentów z zakażeniem wynosił 47 lat, 0,9% grupy badanej to pacjenci w wieku poniżej 15 lat. Wśród pacjentów 42% stanowiły kobiety. W chwili przyjęcia do szpitala gorączkę stwierdzono u 43,8% badanych, ale podczas hospitalizacji odsetek pacjentów z gorączką wzrósł do 89%. Drugim najczęstszym objawem był suchy kaszel (68%), natomiast nudności i wymioty występowały rzadko (5% i 4%). W badanej populacji 24% pacjentów cierpiało na choroby towarzyszące, takie jak nadciśnienie tętnicze lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (16).

W przebiegu zakażenia COVID-19 stwierdza się odchylenia w badaniach obrazowych i laboratoryjnych (19). Według Guan i wsp. wśród badań tomograficznych płuc (CT) wykonanych u 975 zakażonych odchylenia od obrazu prawidłowego stwierdzono w 86% przypadków. Najczęściej obserwowane były zmiany o charakterze mlecznej szyby (56%) oraz obustronne, nieregularne cienie (bilateral patchy shadowing) obecne u 52% pacjentów (16). Nasilenie zmian widocznych w CT zależy od fazy i stopnia natężenia choroby (20). W badaniach Zhou i wsp. pasma zwłóknień w płucach były obserwowane u 91% pacjentów z zaawansowanym przebiegiem COVID-19 (21). W badaniach Xu i wsp. także potwierdzono obecność zwłóknień tkanki płucnej oraz zalecono wykonywanie CT płuc w celu monitorowania postępu choroby (22). Odchylenia widoczne w badaniach morfologii krwi to limfocytopenia (83%), trombocytopenia (36%), leukopenia (34%). U większości pacjentów zaobserwowano wzrost białka C-reaktywnego, rzadziej obserwowano wzrost aminotransferaz, kinazy kreatynowej oraz d-dimerów (16). Ponadto, Amerykańska Akademia Otolaryngologii i Chirurgii Głowy i Szyi (z ang. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery) zaleca dodanie zaburzeń węchu oraz smaku do listy objawów towarzyszących infekcji COVID-19. Zaburzenia węchu, takie jak jego

pacjenci (15). Most of patients (80%) have mild disease, while about 15% may get severe disease. Septic shock occurs in 5% of patients (17). ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) is a complication of SARS-CoV-2 infection. It occurs most frequently in elderly, immunocompromised patients and in presence of comorbidities. Severe forms of COVID-19 include acute pneumonia, sepsis and septic shock (14). In children, SARS-CoV-2 infection is usually asymptomatic or mild (18). Guan et al. collected medical data of 1099 patients with COVID-19. The incubation period was on average 4 days (2-7 days), the mean age of patients was 47 years, 0,9% of patients were younger than 15 years. In the study group, 42% of patients were women. Fever was present in 44% of patients at the admission to a hospital, but during hospitalization, the percentage increased to 89%. The second most frequent symptom was dry cough (68%), while nausea and vomiting were rare (5% and 4%). In the studied population, 24% of patients suffered from comorbidities (hypertension, chronic obstructive pulmonary disease)(16).

The course of COVID-19 leads to presence of radiological features in radiological imaging and impaired results in laboratory tests (19). According to Guan et al., among 975 lung computed tomography (CT) examinations, deviations were found in 86% of cases (16) The most common radiological findings are patchy ground-glass opacities (56%) and bilateral patchy shadowing (52%). The severity of changes present on CT depends on the phase and the intensity of infection (20). Zhou et al. has found the presence of fibrotic streaks in 91% patients with severe COVID-19 (21). According to Xu et al., the presence of fibrotic lesions was confirmed and CT scans should be repeated to monitor the disease progression (22). The deviations in blood morphology include lymphocytopenia (83%), thrombocytopenia (36%) and leukopenia (34%). In majority of the patients an increase in C-reactive protein was found, less frequently an increase in aminotransferases, creatine kinase and d-dimers was observed (16). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) advises to add anosmia and dysgeusia as significant symptoms associated with the COVID-19 infection. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia in the absence of other respiratory disease such as rhinosinusitis or concomitant allergies should alert physicians to the possibility of COVID-19 infection. In some cases they may be the only symptoms of the disease (23).

### Diagnosics

The first step in diagnosis of SARS-CoV-2 infection is receiving a positive epidemiological history. The infection risk factors are divided into two groups - A and B. An infection should be suspected if any of the symptoms from the group A and a minimum of two symptoms from the group B are present or three or more symptoms from the group B symptoms occurred. The factors from the group A

*COVID-19: the current knowledge*

osłabienie lub zanik, albo zaburzenia smaku w przypadku, gdy nie stwierdzono współistniejących alergii lub zapalenia zatok, powinny być brane pod uwagę jako możliwy symptom zakażenia COVID-19. W niektórych przypadkach mogą one stanowić jedyny objaw choroby (23).

**Diagnostyka**

Pierwszym krokiem w diagnozowaniu zakażenia SARS-CoV-2 jest pozytywny wywiad epidemiologiczny. Czynniki ryzyka infekcji dzielą się na dwie grupy: A i B. Infekcję należy podejrzewać, jeśli wystąpi którykolwiek z czynników z grupy A oraz stwierdzona zostanie obecność minimum dwóch czynników z grupy B lub będą występowały trzy lub więcej czynników z grupy B. Czynniki z grupy A (epidemiologiczne) dotyczą okresu dwóch tygodni przed wystąpieniem objawów. Wśród nich wymienia się: podróże lub pobyt w miejscu z potwierdzonym przypadkiem COVID-19, kontakt z pacjentem z COVID-19 (potwierdzony badaniem PCR), kontakt z osobą z obszaru, na którym występuje SARS-CoV-2, która ma gorączkę i wykazuje objawy infekcji, potwierdzone przypadki w bezpośrednim otoczeniu pacjenta (rodzina, współpracownicy, sąsiedzi). Czynniki grupy B (objawy kliniczne) obejmują: gorączkę i/lub inne objawy ze strony układu oddechowego (takie jak kaszel, trudności w oddychaniu), potwierdzone radiologicznie zapalenie płuc z charakterystycznymi cechami radiologicznymi we wczesnym stadium choroby, w tym prawidłową/zmniejszoną liczbę leukocytów lub limfopenię. Standardową metodą diagnozowania COVID-19 jest test reakcji łańcuchowej polimerazy z odwróconą transkrypcją (rRT-PCR). Badanie jest wykonywane z wymazu nosowo-gardłowego lub z płwociny. Możliwa jest także analiza przeciwciał z próbki surowicy krwi. W początkowym okresie zakażenia próbki należy pobierać z dróg oddechowych, ponieważ badanie krwi może dać wynik fałszywie ujemny (16, 24).

**Koronawirus a receptor ACE2**

Badania nad domeną wiążącą receptora (RBD, z ang. Receptor Binding Domain) wykazały powinowactwo wirusa SARS-CoV i SARS-CoV-2 do receptorów konwertazy angiotensyny II (ACE2, z ang. Angiotensin-Converting Enzyme 2) (2, 25–27). Wirus SARS-CoV-2 wykorzystuje receptor ACE2 w celu zainfekowania komórki gospodarza. Receptory ACE2 są zlokalizowane w komórkach epitelialnych w tkankach, między innymi w płucach, sercu, nerkach, jelitach, jądrach, naczyniach krwionośnych, mózgu, a także w gruczołach ślinowych (28). W płucach ACE2 występuje w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych (pneumocytach), głównie II typu. Jego stężenie jest wyższe u mężczyzn, co może tłumaczyć wyższy wskaźnik występowania zakażenia wśród mężczyzn, w porównaniu do kobiet. Ekspresja receptorów ACE2 i ich warianty różnią się pomiędzy populacjami i wymagają dalszych badań (25, 29). Zhang i wsp. postawili hipotezę, że receptory ACE2 znajdujące się w układzie pokarmowym mogą

(epidemiological) are related the period of two weeks before the onset of symptoms. These include history of travel or residence in the area with a confirmed case, a contact with a COVID-19 patient (confirmed by PCR), a contact with a person with a fever and signs of infection from a SARS-CoV-2 area, confirmed COVID-19 cases from the immediate surroundings (family, coworkers, neighbors). Group B factors (clinical) include: fever and/or other respiratory symptoms (such as coughing, difficulties in breathing), radiologically confirmed pneumonia, normal / reduced leukocyte count in the early stages of the disease and/or lymphopenia. The standard method of COVID-19 diagnosis uses a reverse transcription polymerase chain reaction test (rRT-PCR). The sample is obtained from a nasopharyngeal swab or sputum. It is also possible to analyze antibodies from a blood sample. During the initial period of infection, samples should be taken from the airways, because the blood test may be false negative (16, 24).

**Coronavirus and ACE2 receptor**

Studies on the receptor binding domain (RBD receptor binding domain) have shown that SARS-CoV and SARS-CoV-2 bind to their target cells through angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (2, 25–27). The SARS-CoV-2 virus uses an ACE2 receptor to enter the host cell. ACE2 receptors are located in epithelial cells in tissues, including the lungs, heart, kidneys, intestines, testicles, blood vessels, and brain, also highly concentrated in the salivary glands (28). In the lungs, ACE2 receptors are located in alveolar epithelial cells (pneumocytes), mainly type II. Its concentration is higher in men, which may explain the higher incidence rate in men compared to women. The expression of ACE2 receptors and their polymorphism differ between populations and require further studies (25, 29). Zhang et al. suggested a hypothesis that ACE2 receptors which are located in the gastrointestinal tract may also play a role in SARS-CoV-2 infection (30). Studies of patients with acute symptoms of COVID-19 showed the presence of SARS-CoV-2 in the cerebral spinal fluid. Mao et al. showed the presence of neurological symptoms in 36% of patients with COVID-19 (31). The role of the blood-brain barrier in preventing the virus from penetrating brain cells requires confirmation. Glycemic cells and neurons have high concentrations of ACE2 receptors, which makes these cells a potential target for SARS-CoV-2 attack (32).

**Coronavirus and comorbidities**

Presence of comorbidities is considered a risk factor and worsens prognosis for the COVID-19 infection. In the study by Guan et al., among 1099 patients with COVID-19, 23,7% of patients suffered from hypertension, 16,2% from diabetes, 5,8% had heart disease and 2,3% had neurological problems (16). In addition, chronic diseases of the gastrointestinal tract (liver disorders, cirrhosis) worsen the prognosis (33).

także stanowić drogę zakażenia SARS-CoV-2 (30). Badania pacjentów z ostrymi objawami COVID-19 wykazały obecność SARS-CoV-2 w płynie rdzeniowo-mózgowym. Mao i wsp. wykazali obecność objawów neurologicznych u 36% pacjentów z COVID-19 (31). Rola bariery krew-mózg w przeciwdziałaniu wnikania wirusa do komórek mózgu wymaga potwierdzenia. W komórkach glejowych oraz w neuronach występuje wyższe stężenie receptorów ACE2, co sprawia, że te komórki mogą stanowić potencjalny cel ataku wirusa SARS-CoV-2 (32).

### **Koronawirus a choroby towarzyszące**

Choroby współtowarzyszące uważa się za czynnik ryzyka, ponieważ pogarszają rokowanie w COVID-19. W badaniach Guan i wsp. w grupie 1099 pacjentów z COVID-19 na nadciśnienie cierpiało 23,7%, 16,2% – na cukrzycę, u 5,8% stwierdzono choroby serca, natomiast u 2,3% współistniały choroby neurologiczne (16). Także przewlekłe choroby układu pokarmowego, takie jak zaburzenia funkcji wątroby lub jej marskość pogarszają rokowanie (33).

Badania prowadzone przez Yang i wsp. na grupie 52 zmarłych pacjentów z COVID-19, z oddziały intensywnej terapii, wykazały obecność cukrzycy u 22%, zaburzeń neurologicznych – u 22% pacjentów (34). W badaniach Zhang i wsp. wśród 140 pacjentów zakażonych COVID-19 nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 30%, zaś cukrzycę u 12% (35).

Ekspresja ACE2 jest wyższa u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu I i II, którzy byli leczeni inhibitorami ACE i blokerami receptora angiotensyny I i II (ARBs). Zwiększona ekspresja ACE2 w znacznym stopniu ułatwia infekcję wirusem SARS-CoV-2. Hipoteza zakłada, że leczenie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy lekami zwiększającymi ekspresję ACE2 może podwyższyć ryzyko rozwinięcia ciężkiej postaci COVID-19. Predyspozycje genetyczne do zwiększonego ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 mogą być także związane z polimorfizmem ACE2. Polimorfizm ACE2 był już wcześniej związany z występowaniem cukrzycy, udaru mózgu i nadciśnieniem tętniczym, szczególnie w populacjach azjatyckich (26). Inhibitory ACE stosuje się powszechnie jako leki przeciwzapalne u pacjentów z chorobami płuc, nowotworami, cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Ibuprofen jest popularnym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym dostępnym bez recepty. Wokół stosowania ibuprofenu narosła dyskusja, czy ma on wpływ na pogorszenie objawów w COVID-19. Ostatecznie nie udowodniono negatywnego wpływu leku (36, 37). Do tej pory również nie potwierdzono hipotezy, żeby inna grupa leków na nadciśnienie, to jest blokerów kanału wapniowego, mogłyby prowadzić do zwiększenia ekspresji ACE2. Leki te mogą stanowić potencjalną alternatywę leczenia inhibitorami ACE u pacjentów z COVID-19. Dalszych badań wymaga także polimorfizm receptorów ACE2 i ich związek z większym ryzykiem zarażenia wirusem SARS-CoV-2, w tym rozwinięcia ciężkich objawów COVID-19 (26, 28).

Studies conducted by Yang et al. in 52 deceased patients with COVID-19 from the intensive care unit showed the presence of diabetes mellitus in 22% of patients and neurological disorders in 22% (34). According to study by Zhang et al, among 140 patients with COVID-19, thirty percent had hypertension and 12% had diabetes (35).

ACE2 expression is higher in patients with hypertension and type I and II diabetes treated with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers I and II (ARBs). Consequently, the increased expression of ACE2 would facilitate infection with SARS-CoV-2. The hypothesis suggests that treatment of hypertension and diabetes with ACE2-stimulating drugs increases the risk of developing severe and fatal COVID-19. Genetic predisposition for an increased risk of SARS-CoV-2 infection may be linked to ACE2 polymorphism. ACE2 polymorphisms previously have been linked to diabetes mellitus, cerebral stroke, and hypertension, especially in Asian populations (26). ACE inhibitors are commonly used as anti-inflammatory drugs in patients with lung diseases, cancer, diabetes and hypertension. Ibuprofen is a popular painkiller and anti-pyretic, which is available without a prescription. Around the use of ibuprofen, there has been a discussion whether it has an effect on the worsening of symptoms in COVID-19. Finally, the negative effect of this drug has not been proven (36, 37). Also the hypothesis that another group of hypertensive drugs, which are calcium channel blockers, could lead to increased ACE2 expression has also not been confirmed so far. These drugs could be a potential alternative to the treatment with ACE inhibitors in the group of patients with COVID-19. Further studies are needed on the polymorphism of ACE2 receptors and associated higher risk of SARS-CoV-2 infection and therefore development of severe symptoms of COVID-19 (26, 28).

### **Virus spreading**

The SARS-CoV-2 virus spreads mainly through droplets (coughing, sneezing) and through the mucosal membranes of the mouth, nose, or the eyes (38-40). SARS-CoV-2 virus infects human cells through ACE2 receptors located in mucous membranes cells. Infection through the skin has not been confirmed and therefore in the COVID-19 prevention it is necessary to protect the mouth, nose and eyes. The presence of the virus has been also confirmed in the patient's saliva, feces and blood (41). The spread of the virus through aerosol with suspended fecal particles was also suggested (42). Studies have shown that in addition to the risk associated with aerosol, the virus spreads also through surface contamination, but the further investigation is needed. Virus transmission associated with aerosol production is the greatest risk at the hospitals and in dental practices. During medical and dental procedures, an aerosol containing a mixture of saliva and patient's blood is formed (39).



*COVID-19: the current knowledge***Rozprzestrzenianie**

Wirus SARS-CoV-2 rozprzestrzenia się głównie drogą kropelkową (kaszel, kichanie) przez bezpośredni kontakt z błoną śluzową jamy ustnej, nosa oraz spojówki oka (38–40). Błony śluzowe posiadają receptor ACE2 przez który wirus SARS-CoV-2 infekuje komórki ludzkie. Infekcja przez skórę nie została potwierdzona i dlatego w profilaktyce zakażenia należy przede wszystkim chronić usta, nos i oczy. Obecność wirusa została także potwierdzona w ślinie, kale oraz krwi pacjenta (41). Sugerowane jest także rozprzestrzenianie wirusa poprzez aerozol z zawieszonymi cząsteczkami kału (42). Badania wykazały, że do zakażenia wirusem może dochodzić także przez kontaminację powierzchni, jednak wymaga to dalszej weryfikacji w badaniach naukowych. Transmisja wirusa związana z wytwarzaniem aerozolu stanowi największe zagrożenie w szpitalach, a także w gabinetach stomatologicznych. W trakcie zabiegów stomatologicznych dochodzi do powstawania aerozolu zawierającego mieszaninę śliny oraz krwi pacjenta (39).

**Ochrona osobista**

W celu zapewnienia odpowiedniej ochrony przez zakażeniem SARS-CoV-2 pracownikom służby zdrowia zaleca się stosowanie środków ochrony osobistej dedykowanych do profilaktyki zakażenia wirusem SARS-CoV-2, takich jak maski FFPW/FFP2/FFP3, ochronę oczu (okulary, przyłbica), fartuchy lub kombinezony ochronne oraz jednorazowe rękawiczki. Liczba osób w poczekalni lub w gabinecie zabiegowym powinna być ograniczona do minimum, należy również utrzymywać między nimi odpowiedni dystans (43, 44).

**Profilaktyka**

Koronawirusy składają się z otoczki lipidowej, są więc wrażliwe na środki rozpuszczające lipidy. Podstawową profilaktyką zakażenia jest mycie rąk wodą z mydłem przez co najmniej 20 sekund oraz unikanie dotykania okolic twarzy, nosa, ust i oczu. Podobnie jak inne koronawirusy, SARS-CoV-2 jest wrażliwy na promieniowanie UV oraz temperaturę (45). Inaktywacja wirusa powodują również środki na bazie eteru (75%), etanolu (78–95%), połączenie 2-propranololu 45% z 30% 1-propranololem, glutraldehyd (0,5–2,5%), formaldehyd (0,7–1%), roztwór podchlorynu sodu (minimum 0,2%), nadtlenek wodoru (0,5%). Chlorheksydyna w stężeniu 0,02% jest nieskuteczna w inaktywacji wirusa (46). Według wytycznych opracowanych przez Narodową Komisję Zdrowia Chińskiej Republiki Ludowej stosowanie płukanek z chlorheksydyną w gabinetach stomatologicznych w profilaktyce zakażenia nie jest zalecane. Wirus jest wrażliwy na środki oksydacyjne, w związku z tym płukanki powinny zawierać 1% roztwór nadtlenku wodoru lub 0,2% powidonu jodyny. Pozwalają one na ograniczenie transmisji mikroorganizmów, w tym wirusa SARS-CoV-2 (39). Powierzchnie płaskie, krzesła, klamki oraz wyposażenie gabinetu powinny być dezynfekowane

**Personal protection**

In order to ensure adequate protection against COVID-19 infection, healthcare workers are recommended to wear personal protective equipment dedicated for SARS-CoV-2 infection such as FFPW/FFP2/FFP3 masks, eye protection (protective glasses, visor), protective gown and single use disposable gloves. The number of people in waiting rooms or clinical rooms should be reduced to a minimum; also social distancing must be maintained (43, 44).

**Prevention**

Coronaviruses consist of a lipid envelope and it makes them sensitive to lipid-solving agents. The basic prophylaxis of the infection is a thoughtful washing of hands with water and soap for at least 20 seconds and avoidance of touching the face, nose, mouth and eyes. Similar to other coronaviruses, SARS-CoV-2 is sensitive to UV radiation and temperature (45). Inactivation of the virus is also caused by agents based on ether (75%), ethanol (78–95%), a combination of 2–45% propranolol with 30% of 1-propranolol, glutaraldehyde (0,5–2,5%), formaldehyde (0,7–1%), sodium hypochlorite solution (minimum 0,2%), hydrogen peroxide (0,5%). Chlorhexidine solution (0,02%) is ineffective in the virus inactivation (46). According to the National Health Commission of the People's Republic of China, the use of chlorhexidine rinses should not be recommended to prevent the infection in dental practices. The virus is sensitive to oxidative agents and therefore the mouth rinses should contain a 1% solution of hydrogen peroxide or 0,2% povidone-iodine oral gargle solutions to reduce the transmission of microorganisms, including SARS-CoV-2 virus (39). Flat surfaces, chairs, handles and other equipment should be disinfected with a cleaning agent combined with a 1000 ppm chlorine solution (17). Van Doremalen et al. have tested the survival of SARS-CoV-2 on various surfaces. The virus lasted the longest on plastic (72h) and stainless steel (48h), while on surfaces made of cardboard for up to 24 hours and on glass and ceramics/copper for up to 4–5 hours. The presence of the virus on disposable gloves was confirmed up to 8 hours. In the air, the SARS-CoV-2 virus persisted for up to 3 hours as an aerosol (47).

**Treatment**

Therapeutic options for COVID-19 treatment include: inhibition of SARS-CoV-2 entry to the host cell, disruption of SARS-CoV-2 replication and suppression of excessive inflammatory response. Also convalescent plasma treatment (CP) was described in the literature (48). The plasma is obtained from a donor who has recovered from infection by developing humoral immunity against the SARS-CoV. The plasma is attributed to be a possible source of specific antibodies of human origin (49). The combination of Western medicine and traditional Chinese medicine was also mentioned (47). Recently, the highest hopes are placed in a drug

środkiem myjącym połączonym z roztworem 1000 ppm chloru (17). Van Doremalen i wsp. zbadali przeżywalność wirusa SARS-CoV-2 na różnych powierzchniach. Wirus najdłużej utrzymywał się na plastiku (72 godziny) oraz stali nierdzewnej (48 godzin), natomiast na powierzchniach wykonanych z kartonu – 24 godziny, szkło i ceramika – 5 godzin, najkrócej na miedzi – 4 godziny. Na rękawiczkach zabiegowych potwierdzono obecność wirusa do 8 godzin. W powietrzu wirus SARS-CoV-2 utrzymywał się do 3 godzin w postaci aerozolu (47).

### Leczenie

Możliwości terapeutyczne leczenia zakażenia COVID-19 obejmują zahamowanie penetracji wirusa SARS-CoV-2 do komórki gospodarza, zakłócenie replikacji SARS-CoV-2 i hamowanie nadmiernej odpowiedzi zapalnej organizmu. W literaturze pojawiły się również doniesienia o możliwym wykorzystaniu w leczeniu osocza ozdrowieńców (CP, z ang. Convalescent Plasma) (48). Osocze otrzymanywane jest od dawcy, który odzyskał odporność humoralną na SARS-CoV i stanowi źródło swoistych przeciwciał pochodzenia ludzkiego (49). W piśmiennictwie wymieniane jest także połączenie medycyny zachodniej z tradycyjną medycyną chińską (48). W ostatnim czasie największe nadzieje są pokładane w leku o nazwie Actemra (tocilizumab) u pacjentów z najcięższymi powikłaniami COVID-19 (37). W leczeniu COVID-19 najskuteczniejsze wydają się być leki, których bezpośrednim celem jest wirus SARS-CoV-2.

Badania przedkliniczne i kliniczne są niezbędne, by potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo jakiegokolwiek opcji leczenia COVID-19 (48, 50). Opracowanie szczepionki jest kluczowe dla ograniczenia i zapobiegania rozprzestrzeniania COVID-19. Badania nad szczepionką trwają nadal (51).

### Podsumowanie

Wirus SARS-CoV-2 jest nowym wirusem, który charakteryzuje się szybkim przenoszeniem z człowieka na człowieka i jest odpowiedzialny za stan pandemii COVID-19. Dotychczasowa wiedza na temat rozprzestrzeniania się wirusa i przebiegu zakażenia opiera się na doniesieniach i badaniach naukowych w krajach objętych epidemią, głównie w Chinach. Także istniejące publikacje zostały opracowane w czasie ostatnich dwóch miesięcy, co należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do ich rzetelności naukowej. Konieczne jest kontynuowanie badań naukowych, także w innych populacjach, w celu opracowania skutecznych procedur profilaktycznych i terapeutycznych dotyczących zakażenia COVID-19. Stosowanie środków bezpieczeństwa osobistego jest bardzo ważne w profilaktyce zakażenia i rozprzestrzenianiu się wirusa SARS-CoV-2. Obecnie nie istnieje skuteczna terapia antywirusowa i leczenie zakażenia COVID-19 jest w większości objawowe. Badania w kierunku szczepionki będą odgrywać znaczącą rolę w prewencji i kontrolowaniu epidemii COVID-19.

called Actemra (tocilizumab) in patients with severe COVID-19 (37). Drugs, which directly target SARS-CoV-2 might be the most effective (47).

Preclinical and clinical studies are needed to determine safe and effective COVID-19 treatment (48, 50). Vaccines are crucial for COVID-19 limitation and prevention. The research on a vaccine is still in progress (51).

### Summary

The SARS-CoV-2 virus is a new virus, that is characterized by a rapid transmission from human to human and is responsible for the COVID-19 pandemic. The current knowledge about the virus spread and the course of infection is based on data collected in countries affected by the SARS-CoV-2 so far, mainly China. The existing research has been published within the last two months, which should be considered to assess its scientific reliability. Further research is needed to develop effective preventive and therapeutic procedures for the COVID-19 infection. The use of personal protective equipment is very important in prevention and transmission of the SARS-CoV-2 virus. Currently, there is no effective antiviral therapy and the treatment is symptomatic. The invention of vaccine is critical for the prevention and limitation of the COVID-19 epidemic.



## COVID-19: the current knowledge

## Piśmiennictwo / References

1. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* 2020; 9. (Epub ahead of print)
2. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 221-36.
3. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol* 2013; 21: 544-55.
4. Zhou Y CZ, Wu X, Tian Z, Cheng L, Ye L. The Outbreak Evaluation of COVID-19 in Wuhan District of China 2020. (Epub ahead of print) (Available at:) <https://arxiv.org/abs/2002.09640>.
5. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* 2020; 9. (Epub ahead of print)
6. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260-3.
7. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, Chaillon A. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020: 1-10.
8. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* 2020; 30: 1346-51e2.
9. He Y, Li J, Du L, Yan X, Hu G, Zhou Y, Jiang S. Identification and characterization of novel neutralizing epitopes in the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein: revealing the critical antigenic determinants in inactivated SARS-CoV vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 5498-508.
10. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-23.
11. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105924.
12. Gostic K, Gomez AC, Mummah RO, Kucharski AJ, Lloyd-Smith JO. Estimated effectiveness of symptom and risk screening to prevent the spread of COVID-19. *Elife* 2020; 9. (Epub ahead of print)
13. World Health Organization 2020. (Available at:) <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
14. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368: 606.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. (Epub ahead of print)
17. Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a guide for UK GPs. *BMJ* 2020; 368: 800.
18. Caselli D, Arico M. 2019-nCoV: Polite with children! *Pediatr Rep* 2020; 12: 8495.
19. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. (Epub ahead of print)
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
21. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020; 5: 200843.
22. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, Dong L, Ma X, Zhang HJ, Gao BL. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect* 2020; 80: 394-400.
23. (AAO-HNS) AAoHNS. AAO-HNS: Anosmia, Hyposmia, and Dysgeusia Symptoms of Coronavirus Disease 2020. (Available at:) <https://www.entnet.org/content/aao-hns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusia-symptoms-coronavirus-disease>.
24. Tan SS, Yan B, Saw S, Lee CK, Chong AT, Jureen R, Sethi S. Practical laboratory considerations amidst the COVID-19 outbreak: early experience from Singapore. *J Clin Pathol* 2020. (Epub ahead of print)
25. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, Wen F, Huang X, Ning G, Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020; 6: 11.
26. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8: 4.
27. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020: 104833.
28. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94. (Epub ahead of print)
29. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586-90.
30. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 843-51.

31. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Li Y, Jin H, Hu B. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020. (Epub ahead of print)
32. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 995-8.
33. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu LR, Yang H, Wu KC, Chen MH, Chinese Society of Ibd CEIBDU, Chinese IBDQCECC. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 426-8.
34. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. (Epub ahead of print)
35. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. (Epub ahead of print)
36. Day M. COVID-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. *BMJ* 2020; 368: 1168.
37. Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020; 368: 1086.
38. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74.
39. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020; 12: 9.
40. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Khandamby DH, Lung DC, Tam AR, Poon RW, Fung AY, Hung IF, Cheng VC, Chan JF, Yuen KY. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020. (Epub ahead of print)
41. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC, Singapore Novel Coronavirus Outbreak Research T. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020. (Epub ahead of print)
42. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Welton WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK, Washington State -nCoV VCIT. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-36.
43. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 297-8.
44. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020. (Epub ahead of print)
45. Duan SM, Zhao XS, Wen RF, Huang JJ, Pi GH, Zhang SX, Han J, Bi SL, Ruan L, Dong XP, Team SR. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. *Biomed Environ Sci* 2003; 16: 246-55.
46. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104: 246-51.
47. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564-7.
48. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. (Epub ahead of print)
49. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liunbruno GM, Grazzini G. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016; 14: 152-7.
50. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52: 34-41.
51. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-80.