

ГИПОТЕЗА

Влияние глобального распределения летучих мышей на смертность у пациентов с COVID-19**А. Ю. Егоров, Ю. Р. Романова[#]**

MIR Journal, Редакционная коллегия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

[#]Для корреспонденции: Юлия Романова, e-mail: jr.romanova@gmail.comКлючевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, летучие мыши, род *Rhinolophus*, антитело-зависимое усиление

DOI: 10.18527/2500-2236-2020-7-1-34-41

Получена 25 апреля 2020 г.

Принята к печати 7 мая 2020 г.

Опубликована 14 мая 2020 г.

АННОТАЦИЯ

Появившись в ноябре 2019 г. в Китае, коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome – coronavirus 2) быстро распространялся по всему миру, вызывая заболевание, получившее название COVID-19. Анализ эпидемиологических данных по заболеваемости и смертности, вызванной SARS-CoV-2, показывает, что в отдельных странах, а именно в Бельгии, Великобритании, Франции, Италии, Нидерландах, Испании, наблюдается повышенная смертность по сравнению с другими странами. Коэффициент летальности, рассчитываемый как число смертельных случаев от общего числа зараженных, по данным Центра доказательной медицины CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine), в этих странах составляет от 10.22% до 15.80%. В то же время в Центральной и Северной Европе этот показатель составляет от 3.78% до 4.94%. Причины такой неоднородности в показателе смертности для перечисленных стран пока не получили убедительного объяснения. Установлено, что предшественником SARS-CoV-2 является вирус, циркулирующий в Китае в летучих мышах, в котором произошли мутации, изменившие его рецепторную специфичность и сделавшие возможным инфицирование людей. Летучие мыши обладают высокой устойчивостью к вирусным инфекциям за счет мощной системы интерферонового ответа и сниженного уровня воспалительных реакций. Вирусы реплицируются в этих животных до высоких титров, не принося существенного вреда их здоровью. В результате огромное множество существующих в природе летучих мышей является переносчиком вирусов, заражая животных и людей. Заражение людей бетакоронавирусами летучих мышей (или человека) может приводить к образованию у них В-клеток памяти, которые обеспечивают ускоренный антителенный ответ к перекрестным эпитопам при последующей инфекции. Раннее появление антител у больных SARS-CoV-2 коррелирует с тяжестью патологии и вероятностью летального исхода. Возможной причиной этого явления может быть реакция антитело-зависимого усиления инфекции/заболевания ADE (antibody-dependent enhancement), известная для различных вирусов, включая SARS-CoV-1 и MERS-CoV. В данной статье мы предполагаем наличие связи между ареалами распространения летучих мышей, являющихся переносчиками SARS-CoV-1-родственных вирусов, и уровнем смертности при COVID-19.

The impact of the global distribution of bats on mortality in COVID-19 patients**Andrey Egorov, Julia Romanova[#]**

MIR Journal, Editorial Board, St. Petersburg, Russian Federation

[#]Corresponding author: Julia Romanova, e-mail: jr.romanova@gmail.comKeywords: coronavirus, SARS-CoV-2, bats, genus *Rhinolophus*, antibody-dependent enhancement**ABSTRACT**

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) originated in November 2019 in China and quickly spread throughout the world causing a disease named COVID-19. An analysis of the epidemiological data on morbidity and mortality caused by SARS-CoV-2 shows that, in some countries, namely Belgium, UK, France, Italy, the Netherlands, and Spain, an increased case fatality rate (CFR) was noticed compared to the rest of the world. The CFR, calculated as the number of deaths from the total number of the cases, ranges in these countries from 10.22% to 15.8% according to the Center for Evidence-Based Medicine (CEBM). At the same time, in the countries of Central and Northern Europe, this parameter varies between 3.78% and 4.94%. This significant heterogeneity in CFR between countries has not been given a convincing explanation yet. It was found that the

precursor of SARS-CoV-2 is a virus circulating in bats in China. The mutations that occurred in this virus altered its receptor specificity, thereby enabling viral infection in humans. Bats are highly resistant to viral infections due to their robust interferon system and a reduced level of inflammatory reactions. Viruses replicate in these animals up to high titers without any substantial harm to their health. As a result, bats represent a large reservoir of viruses with the potential to infect other animals, including humans. The infection of people with bat (or human) betacoronaviruses can lead to the formation of memory B-cells that provide an accelerated antibody response to cross-reactive epitopes upon subsequent infection. The early emergence of neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 patients correlates with the severity of the disease and the likelihood of a fatal outcome. The antibody-dependent enhancement (ADE) of infection/disease known for various viruses, including SARS-CoV-1 and MERS-CoV, may be a possible cause of this phenomenon. In this article, we suggest a close connection between the distribution areas of bats carrying SARS-CoV-1-like viruses and the CFR from COVID-19.

Коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) относится к семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Coronavirinae*, роду *Betacoronavirus*. Коронавирусы широко распространены среди млекопитающих и птиц и вызывают респираторные, кишечные, неврологические заболевания, а также гепатит [1]. Подсемейство *Coronavirinae* включает 4 рода: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltakoronavirus*. Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, получило название COVID-19.

Для проникновения в клетку коронавирусы используют S белок – гликопротеин, образующий вирусные шипы, который является основной мишенью для нейтрализующих антител [2]. S белок состоит из двух субъединиц: вариабельной S1, включающей рецептор-связывающий сайт, и более консервативной S2, ответственной за слияние вирусной и клеточной мембран. Рецептором для вирусов SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 служит аngiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (angiotensin-converting enzyme 2), а для вируса MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome) – дипептидилпептидаза-4 DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) [3]. Показано, что SARS-CoV-2 обладает в 10-20 раз более высокой аффинностью к ACE2, чем SARS-CoV-1 [4], что обеспечивает его повышенную контагиозность.

У значительной части пациентов, зараженных SARS-CoV-2, болезнь протекает бессимптомно или вызывая слабые респираторные симптомы. Однако почти у 55% симптоматических пациентов примерно к восьмому дню заболевания появляется дыхательная недостаточность из-за развития пневмонии с двусторонней множественной долевой и субсегментарной зоной консолидации [5]. У 29% из этих пациентов пневмония переходит в тяжелую стадию с развитием цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), часто приводящего к смертельному исходу [5-7].

Подобно SARS-CoV-1 и MERS-CoV [8, 9], инфекция SARS-CoV-2 вызывает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL1 β (interleukin 1 β), IFN γ (interferon γ), IP10 (IFN inducible protein 10), MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), IL4 и IL10, а у пациентов с более тяжелым течением заболевания, нуждающихся в интенсивной терапии, в плазме крови наблюдаются высокие уровни IL2, IL7, IL10, GMCSF (granulocyte-macrophage

colony-stimulating factor), IP10, MCP1, MIP1 α (macrophage inflammatory protein α) и TNF α (tumor necrosis factor α), свидетельствующие о цитокиновом шторме [5, 10]. Патологоанатомическое обследование умерших пациентов показало, что легкие являются основным поврежденным органом, а присутствие SARS-CoV-2 наблюдалось не только в альвеолярных эпителиальных клетках, но и в альвеолярных макрофагах, в макрофагах в лимфатических узлах и в селезенке [11].

Во время вспышки SARS-CoV-1 в 2003 г. у больных была зафиксирована связь между тяжестью заболевания и ранним развитием антителного ответа. Было замечено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания, которым требовался дополнительный кислород и госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), первые антитела появлялись уже на 4-й день заболевания, отмечалась ранняя сероконверсия антител (<16 дней), сопровождающаяся высокими титрами IgG [12, 13]. У таких пациентов болезнь чаще заканчивалась летальным исходом. В более легких случаях специфичные антитела появлялись спустя 2-3 недели после инфицирования с достижением сероконверсии в среднем через 20 дней [13-15]. Титры антител у пациентов, перенесших бессимптомную инфекцию, были низкими, и сероконверсии встречались редко.

Аналогично у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, тяжелое течение заболевания коррелирует с более высокими титрами антител по сравнению с пациентами с легким течением заболевания [5]. У пациентов, госпитализированных в ОИТ, раннее появление нейтрализующих антител было зафиксировано уже через 5-14 дней после появления симптомов [16].

Одной из причин раннего антителного ответа может являться наличие В-клеток памяти, образовавшихся при предшествующей инфекции антигенно-родственными патогенами. Известно, что бетакоронавирусы могут индуцировать кросс-реактивные антитела друг против друга даже при отсутствии высокой гомологии S белка. Так, при инфекции коронавирусом человека OC43 индуцировались антитела против SARS-CoV-1, и наоборот [17, 18]. В сыворотках пациентов, переболевших SARS-CoV-1, были найдены нейтрализующие антитела к более позднему вирусу MERS-CoV [17, 19], а в сыворотках крови

здоровых доноров в 3% случаев были обнаружены нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 [16].

На примере SARS-CoV-1 было показано, что антитела к S белку могут усиливать патологию инфекции за счет антитело-зависимого усиления заболевания – ADE (antibody-dependent enhancement) [20]. С использованием сывороток пациентов, переболевших SARS-CoV-1, был картирован иммунодоминантный В-клеточный эпитоп в S белке (597-603), индуцирующий антитела, которые усиливали инфекцию как *in vitro*, так и *in vivo* на модели приматов [21]. Феномен ADE известен для различных вирусных инфекций. В конце 1960-х гг. вакцинация детей против респираторно-синцитиального вируса (RSV) привела к госпитализации 80% детей с тяжелым респираторным заболеванием, при этом двое детей умерли. Предполагается, что причиной этого катастрофического результата вакцинации было развитие ADE [22, 23]. ADE также описано для вируса денге, вируса гриппа, вируса Эбола [24-27].

Механизм ADE при коронавирусной инфекции состоит в том, что анти-S IgG в организме больного связываются с поверхностным S белком вируса, образуя иммунные комплексы. Эти комплексы способны связываться с поверхностью иммунокомпетентных клеток, включая моноциты, макрофаги или В-клетки, посредством взаимодействия Fc фрагмента антител с Fc γ рецептором (Fc γ R), экспрессированным на поверхности этих клеток [28]. Таким образом, макрофаги могут фагоцитировать иммунные комплексы через альтернативный механизм, не связанный с рецептором ACE2, отсутствующим у макрофагов. Также описано, что при взаимодействии нейтрализующих анти-S IgG с рецептор-связывающим сайтом S белка SARS-CoV-1 индуцируется его конформационное изменение с последующей активацией белка слияния, делая возможным инфицирование макрофагов, приводящее к транскрипции генома [29, 30]. Хотя инфицирование макрофагов коронавирусами не приводит к продуктивной инфекции, их взаимодействие с вирусом вызывает поляризацию функционального состояния в сторону провоспалительных макрофагов M1 (Рис. 1).

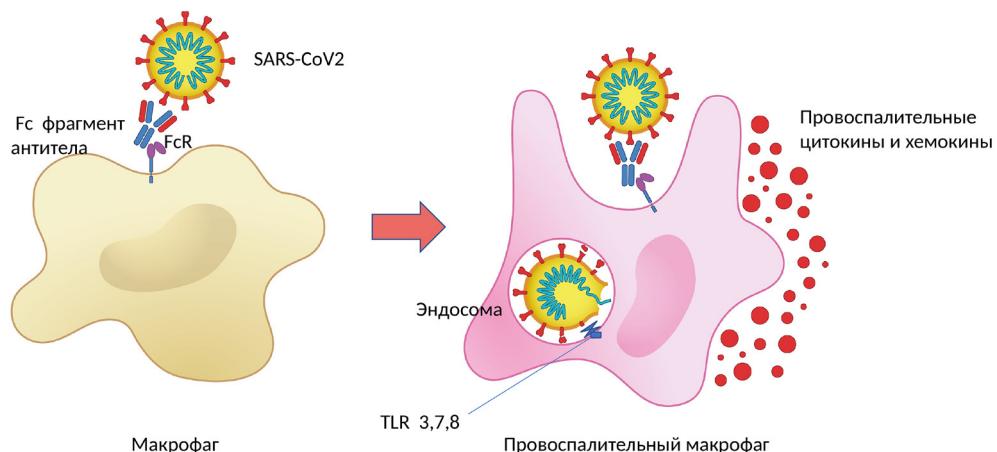


Рис. 1. Механизм антитело-зависимого усиления инфекции/заболевания (ADE).

Накопление макрофагов M1 в легких приводит к повышенной продукции хемокинов, таких как MCP1(CCL2) и IL8(CXCL8), вызывающих инфильтрацию легких провоспалительными лейкоцитами. В результате этого в легочной ткани происходит резкое нарастание воспаления, сопровождаемого гиперцитокинемией и развитием ОРДС [31, 32]. Показано, что развитие процесса зависит от концентрации и аффинности анти-S IgG. ADE наступало при субоптимальной концентрации антител или их низкой аффинности, недостаточной для нейтрализации вируса [33, 34]. В модельном эксперименте на макаках было показано, что нейтрализующие анти-S IgG снижали титр вируса у животных, но одновременно значительно усиливали легочную патологию [31]. Снижение патологии достигалось блокадой Fc γ R макрофагов [31]. Таким образом, иммунные комплексы играли ключевую роль в развитии ADE, а наблюдаемые повреждения органов при тяжелой инфекции были вызваны не избыточным размножением вируса, а гиперактивацией врожденного воспалительного ответа [14]. Можно предположить, что механизм ADE лежит в основе осложненного течения заболевания COVID-19, наблюдавшегося при раннем развитии анти-антильного ответа, обусловленного наличием В-клеток памяти – потенциальных продуцентов антител к S белку родственных коронавирусов.

Исследования по выявлению естественного хозяина SARS-CoV-1 в Китае показали, что близкородственный вирус циркулирует в подковоносых летучих мышах, относящихся к роду *Rhinolophus*, семейству *Rhinolophidae*, отряду *Chiroptera* [35, 36]. Сиквенс первых штаммов SARS-CoV-2 имеет до 86.9% гомологии с ранее выделенным в Китае коронавирусом летучих мышей bat-SL-CoVZC45 [37]. Гомология S белка SARS-CoV-2 с другими коронавирусами летучих мышей составляет от 75.7% до 97.7% [38, 39]. Следовательно, у людей, контактирующих с летучими мышами, могут быть антитела или В-клетки памяти, распознающие SARS-CoV-2 антигены, вследствие переболевания антигенно близкими коронавирусами летучих мышей, способными вызывать легкую или бессимптомную инфекцию.

Летучие мыши используются в пищу в Южном Китае и других странах этого региона. Живых летучих мышей часто можно увидеть на рынках и в ресторанах на юге Китая, что значительно облегчает их контакт с другими животными и с людьми и может явиться причиной инфицирования людей [20]. Наличие повышенных титров антител к вирусам, близким SARS-CoV-1, у людей, связанных с рынками по продаже живых животных, подтверждает факт инфицирования людей вирусами от летучих мышей [40]. Эффект ADE может объяснить повышенное число тяжелых случаев COVID-19 со смертельным исходом в Китае среди людей, связанных с такими рынками [5].

После появления в 2002/2003 г. SARS-CoV-1, вызвавшего эпидемию атипичной пневмонии, изучение циркуляции коронавирусов в мире выявило большое количество летучих мышей, являющихся природным резервуаром коронавирусов, не только в Китае, но и во многих странах Европы и Америки, а также в Австралии [41]. Летучие мыши являются единственным представителем млекопитающих, способных к активному полету. Необходимость летать приводит к повышенному клеточному метаболизму с повышением температуры тела до 41°C, что сопряжено с повреждениями геномной ДНК. Эволюция летучих мышей сделала возможным предотвращение воспалительных реакций путем ослабления цитоплазматических сенсоров аномальных ДНК и ДНК патогенов, таких как STING (stimulator of interferon genes), а также снижение уровня выработки воспалительных цитокинов, например TNF α [42, 43]. Вследствие снижения интенсивности защитных воспалительных реакций повысилась чувствительность клеток летучих мышей к заражению вирусами, что было компенсировано выработкой более эффективных противовирусных мер, таких как конститутивная экспрессия IFN и наличие уникальных ISG (interferon-stimulated genes). За счет мощной системы IFN ответа и идеальной регуляции воспалительных реакций летучие мыши приобрели высокую устойчивость к вирусным инфекциям [42, 43]. РНК-содержащие вирусы репродуцируются в этих животных до высоких титров и персистируют, не нанося существенного вреда их здоровью. В результате огромное множество летучих мышей потенциально является источником вирусных инфекций для животных и людей. Среди них отмечаются опасные инфекции, включая коронавирусы (SARS-CoV-1, MERS-CoV), филовирусы (вирусы Ebola и Marburg), хенипавирусы (вирусы Hendra и Nipah) [44]. Появление в 2019 г. SARS-CoV-2 инфекции является еще одним ярким примером. Люди, обладая менее совершенным механизмом контроля над воспалением, нежели летучие мыши, могут иметь патологический ответ системы врожденного иммунитета, каким является цитокиновый шторм и ОРДС.

Летучие мыши живут колониями, насчитывающими сотни особей. Гнезда животных часто расположены в парках и в непосредственной близости от

жилых домов. В общественное пространство мыши выделяют вирусы с фекалиями, в которых количество вируса может достигать 2.4×10^8 копий/г [45]. В Европе все виды летучих мышей оберегаются и находятся под защитой Директивы Европейского Союза о сохранении естественной среды обитания и дикой фауны и флоры [46] и Соглашения о сохранении летучих мышей в Европе [47].

Из четырех известных родов коронавируса от летучих мышей выделялись только два: *Alfacoronavirus* и *Betacoronavirus*. Начиная с 2010 г., альфа- и бетакоронавирусы постоянно регистрируются в летучих мышах Италии [48–50], при этом в провинциях Пьемонт и Лигурия выявленное заражение колоний составляет до 26% [51]. В 13 регионах Испании обследование 576 особей различных видов летучих мышей позволило идентифицировать 14 новых альфа- и бетакоронавирусов [52]. В Нидерландах бетакоронавирусы были выделены из 211 летучих мышей в 31 населенном пункте. При этом основным носителем оказались летучие мыши рода *Pipistrellus*, широко распространенные в городских районах. Выявленная зараженность летучих мышей коронавирусами в Нидерландах составила 16.9% [53], а во Франции – 37.9% [54]. Однако распространение летучих мышей, носителей коронавирусов, неоднородно. Так, в Германии при изучении 653 летучих мышей в трех регионах коронавирусы встречались значительно реже, лишь в 1.4–3.1% случаев [55]. С гораздо большей частотой (от 25,8% до 65%) в Германии обнаруживались астровирусы (семейство *Astroviridae*).

Во многих европейских странах, включая Италию, Испанию, Францию и Болгарию, выделялись SARS-CoV-1-подобные бетакоронавирусы, при этом, как и в Китае, эти вирусы были выделены от подковоносных летучих мышей рода *Rhinolophus* [51], подтверждая специфичность данного хозяина для SARS-CoV-1-подобных вирусов. На Рис. 2 показано распространение летучих мышей рода *Rhinolophus*, носителей SARS-CoV-1, в мире. Важно отметить, что, помимо Китая и стран Юго-Восточной Азии, данный род летучих мышей широко представлен в странах Южной Европы и Ближнего и Среднего Востока, но отсутствует в Северной Европе.

При сравнении коэффициента летальности COVID-19 по данным Центра доказательной медицины СЕВМ (Centre for Evidence-Based Medicine) (Таблица 1) с картой распространения летучих мышей рода *Rhinolophus*, переносящих SARS-CoV-1-подобные вирусы, видно, что в таких странах, как Испания, Франция, Италия, Нидерланды, Великобритания, где распространены данные летучие мыши, наблюдается повышенная смертность от COVID-19 с коэффициентом летальности выше 10 [56]. В странах, где не выявлены летучие мыши рода *Rhinolophus* – носители SARS-CoV-1-подобных вирусов, смертность значительно ниже (коэффициент летальности 4–6). Таким образом, прослеживается прямая корреляция между распространением летучих мышей – носителей SARS-CoV-1-подобных вирусов – и тяжестью инфекции,

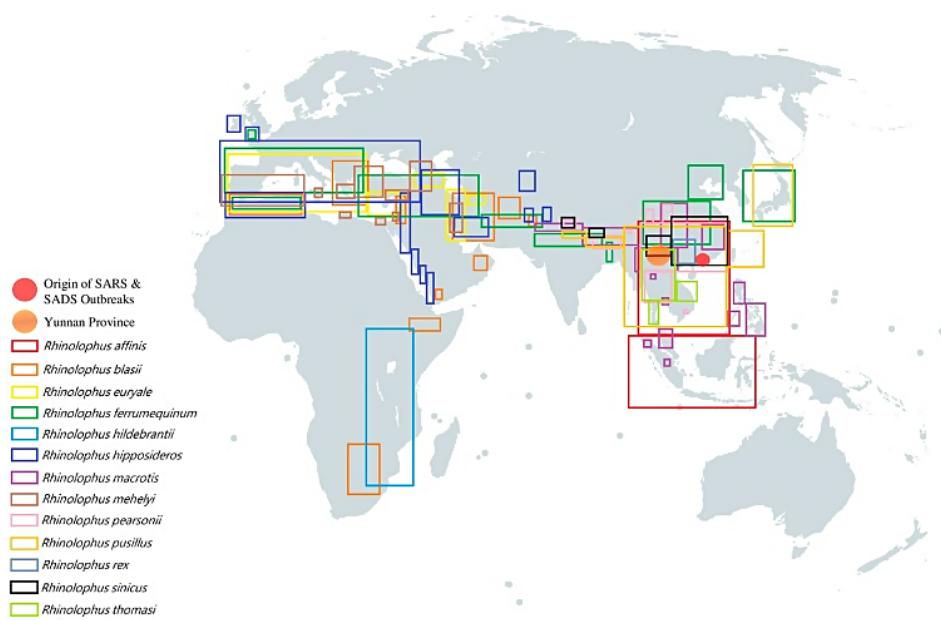


Рис. 2. Географическое распределение летучих мышей рода *Rhinolophus*, переносчиков SARS-CoV-1-подобных коронавирусов [41].

Таблица 1. Коэффициент летальности COVID-19 по данным Центра доказательной медицины CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine) на 30 апреля 2020 г. [56].

Страна	Число летальных случаев	Общее число инфицированных	Коэффициент летальности
Бельгия	7844	49906	15.72
Великобритания	28446	186599	15.24
Франция	24895	168693	14.76
Италия	28884	210717	13.71
Нидерланды	5056	40571	12.46
Швеция	2679	22317	12.00
Венгрия	351	3035	11.57
Испания	25364	247122	10.22
Индонезия	845	11192	7.55
Словения	96	1439	6.67
Египет	429	6465	6.64
Филиппины	623	9485	6.57
Иран	6203	97424	6.37
США	68602	1188421	5.77
Китай	4633	82880	5.59
Дания	484	9670	5.01
Швейцария	1473	29905	4.93
Польша	683	13937	4.90
Финляндия	230	5254	4.38
Германия	6866	165664	4.14
Австрия	598	15597	3.83
Япония	487	14877	3.27
Эстония	55	1703	3.23

вызванной новым вирусом SARS-CoV-2. Среди стран Северной Европы выделяется Швеция, в которой не выявлены летучие мыши – переносчики коронавирусов, но наблюдается высокая смертность с коэффициентом летальности 12. Объяснением может служить недавно опубликованная информация о том, что в Швеции гибель людей наблюдается в основном среди иммигрантов из Сирии, Ирака и Афганистана – стран, входящих в пояс распространения летучих

мышей – переносчиков SARS-CoV-1-подобных вирусов [57]. Похожая ситуация отмечена в Великобритании, где представители национальных меньшинств погибают от коронавирусной инфекции на 27% чаще, чем основное население Великобритании [58]. Необходимо отметить, что в отдельных районах Великобритании также встречаются летучие мыши рода *Rhinolophus*, переносящие SARS-CoV-1-подобные коронавирусы.

Неравномерность распределения смертности при COVID-19 в различных странах может объясняться многими причинами, включая наличие BCG вакцинации [59], дефицитом витамина D [60], а также социальными причинами. Однако выдвинутая нами гипотеза о корреляции плотности популяции летучих мышей, являющихся природным резервуаром различных коронавирусов и, в частности, бетакоронавирусов, близких по антигенным свойствам вирусу SARS-CoV-2, со смертностью от COVID-19 в отдельных странах также заслуживает пристального изучения. Контакты людей и летучих мышей в странах, отличающихся высокой плотностью последних, могут приводить к повторяющейся бессимптомной инфекции в течение жизни отдельного человека. Вероятность такого инфицирования низкая для детей и молодых людей и повышается с увеличением возраста, что согласуется с данными о меньшем числе смертельных случаев у людей в возрасте до 20 лет при одинаковой частоте заболеваний в разных возрастных группах. Возникающие в результате этого процесса В-клетки памяти могут приводить к ускоренной продукции антител при последующей инфекции SARS-CoV-2. Раннее появление низкоаффинных антител при COVID-19 может провоцировать инфицирование макрофагов и гипервоспалительный ответ системы врожденного иммунитета. Таким образом, наличие предшествующего иммунитета к коронавирусам может иметь повреждающий эффект у отдельных пациентов пропорционально

наличию у них В-клеток памяти к родственным антигенам. Исследование наличия В-клеток памяти к антигенам бетакоронавирусов у здоровых людей может оказаться способом оценки риска тяжелого течения заболевания при инфекции SARS-CoV-2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии коммерческого или финансового конфликта интересов.

ЦИТИРОВАНИЕ

Егоров АЮ, Романова ЮР. Влияние глобального распределения летучих мышей на смертность у пациентов с COVID-19. *MIR J.* 2020; 7(1), 34-41. doi: 10.18527/2500-2236-2020-7-1-34-41.

АВТОРСКИЕ ПРАВА

© 2020 Егоров. Эта статья публикуется в свободном доступе в соответствии с лицензией Creative Commons AttributionNonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии, что указываются автор и источник публикации, а материал не используется в коммерческих целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011; 81, 85-164. doi: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2.
2. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res.* 2014; 59(1-3), 118-28. doi: 10.1007/s12026-014-8534-z.
3. Li F. Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. *J Virol.* 2015; 89(4), 1954-64. doi: 10.1128/JVI.02615-14.
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483), 1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223), 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
8. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004; 136(1), 95-103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
9. Cinatl J, Jr., Hoever G, Morgenstern B, Preiser W, Vogel JU, Hofmann WK, et al. Infection of cultured intestinal epithelial cells with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61(16), 2100-12. doi: 10.1007/s00018-004-4222-9.
10. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(6), 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
11. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Avascular Macrophage Activation and Cytokine Storm in the Pathogenesis of Severe COVID-19. *PREPRINT* (Version 1) available at Research Square. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-19346/v1.
12. Lee N, Chan PK, Ip M, Wong E, Ho J, Ho C, et al. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *J Clin Virol.* 2006; 35(2) 179-84. doi: 10.1016/j.jcv.2005.07.005.

13. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol.* 2006; 78(1), 1-8doi: 10.1002/jmv.20499.
14. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003; 361(9371), 1767-72. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13412-5.
15. Zhu M. SARS Immunity and Vaccination. *Cell Mol Immunol.* 2004; 1(3), 193-8. PubMed PMID: 16219167.
16. Grzelak L SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv* 2020.04.21.20068858; doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858
17. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect.* 2013; 67(2), 130-40. doi: 10.1016/j.jinf.2013.03.015.
18. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Krajden M, et al. An Outbreak of Human Coronavirus OC43 Infection and Serological Cross-reactivity with SARS Coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006; 17(6), 330-6. doi: 10.1155/2006/152612.
19. Keng CT, Zhang A, Shen S, LipKM, Fielding BC, Tan TH, et al. Amino acids 1055 to 1192 in the S2 region of severe acute respiratory syndrome coronavirus S protein induce neutralizing antibodies: implications for the development of vaccines and antiviral agents. *J Virol.* 2005; 79(6), 3289-96. doi: 10.1128/JVI.79.6.3289-3296.2005.
20. Tetro JA. Is COVID-19 Receiving ADE From Other Coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020; 22(2), 72-3. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.
21. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates. *ACS Infect Dis.* 2016; 2(5), 361-76. doi: 10.1021/acsinfecdis.6b00006.
22. Osiowy C, Horne D, Anderson R. Antibody-dependent enhancement of respiratory syncytial virus infection by sera from young infants. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994; 1(6), 670-7. PubMed PMID: 8556519.
23. Gimenez HB, Chisholm S, Dornan J, Cash P. Neutralizing and enhancing activities of human respiratory syncytial virus-specific antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996; 3(3), 280-6. PubMed PMID: 8705669.
24. Haslwanter D, Blaas D, Heinz FX, Stiasny K. A novel mechanism of antibody-mediated enhancement of flavivirus infection. *PLoS Pathog.* 2017; 13(9), e1006643. doi: 10.1371/journal.ppat.1006643.
25. Ochiai H, Kurokawa M, Matsui S, Yamamoto T, Kuroki Y, Kishimoto C, et al. Infection enhancement of influenza A NWS virus in primary murine macrophages by anti-hemagglutinin monoclonal antibody. *J Med Virol.* 1992; 36(3), 217-21. doi: 10.1002/jmv.1890360312.
26. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science.* 2017; 358(6365), 929-32. doi: 10.1126/science.aan6836.
27. Takano T, Yamada S, Doki T, Hohdatsu T. Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: Antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *J Vet Med Sci.* 2019; 81(6), 911-5. doi: 10.1292/jvms.18-0702.
28. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin.* 2020. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
29. Yip MS, Leung NH, Cheung CY, Li PH, Lee HH, Daeron M, et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virol J.* 2014; 11, 82. doi: 10.1186/1743-422X-11-82.
30. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent Fc γ R pathway. *J Virol.* 2011; 85(20), 10582-97. doi: 10.1128/JVI.00671-11.
31. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019; 4(4), e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158.
32. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(11), 723-37. doi: 10.1038/nri3073.
33. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol.* 2020; 94(5). doi: 10.1128/JVI.02015-19.
34. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6.
35. Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(39), 14040-5. doi: 10.1073/pnas.0506735102.
36. 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. doi: 10.1126/science.1118391.
37. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia

- in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
38. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798), 270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
39. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224), 565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
40. Leung GM, Lim WW, Ho LM, Lam TH, Ghani AC, Donnelly CA, et al. Seroprevalence of IgG antibodies to SARS-coronavirus in asymptomatic or subclinical population groups. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(2), 211-21. doi: 10.1017/S0950268805004826.
41. Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global Epidemiology of Bat Coronaviruses. *Viruses.* 2019; 11(2), 174. doi: 10.3390/v11020174.
42. Subudhi S, Rapin N, Misra V. Immune System Modulation and Viral Persistence in Bats: Understanding Viral Spillover. *Viruses.* 2019; 11(2), 192. doi: 10.3390/v11020192.
43. Banerjee A, Baker ML, Kulcsar K, Misra V, Plowright R, Mossman K. Novel Insights Into Immune Systems of Bats. *Front Immunol.* 2020; 11, 26. doi: 10.3389/fimmu.2020.00026.
44. Mandl JN, Schneider C, Schneider DS, Baker ML. Going to Bat(s) for Studies of Disease Tolerance. *Front Immunol.* 2018; 9, 2112. doi: 10.3389/fimmu.2018.02112.
45. Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, Corman VM, Muth D, Goettsche M, et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol.* 2010; 84(21), 11336-49. doi: 10.1128/JVI.00650-10.
46. The Council of the European Communities. Council directive 92/43/EEC of 21 May 1992 on the conservation of natural habitats and of wild fauna and flora. *Off J Eur Union.* 1992; 206, 7-50.
47. UNEP/EUROBATS Agreement on the Conservation of Populations of European Bats. EUROBATS, London. 1991. http://www.eurobats.org/official_documents/agreement_text. Accessed on 25 February 2013.
48. Balboni A, Palladini A, Bogliani G, Battilani M. Detection of a virus related to betacoronaviruses in Italian greater horseshoe bats. *Epidemiol Infect.* 2011; 139(2), 216-9. doi: 10.1017/S0950268810001147.
49. Lelli D, Papetti A, Sabelli C, Rosti E, Moreno A, Boniotti MB. Detection of coronaviruses in bats of various species in Italy. *Viruses.* 2013; 5(11), 2679-89. doi: 10.3390/v5112679.
50. De Benedictis P, Marciano S, Scaravelli D, Priori P, Zecchin B, Capua I, et al. Alpha and lineage C betaCoV infections in Italian bats. *Virus Genes.* 2014; 48(2), 366-71. doi: 10.1007/s11262-013-1008-x.
51. Rizzo F, Edenborough KM, Toffoli R, Culasso P, Zoppi S, Dondo A, et al. Coronavirus and paramyxovirus in bats from Northwest Italy. *BMC Vet Res.* 2017; 13(1), 396. doi: 10.1186/s12917-017-1307-x.
52. Falcon A, Vazquez-Moron S, Casas I, Aznar C, Ruiz G, Pozo F, et al. Detection of alpha and betacoronaviruses in multiple Iberian bat species. *Arch Virol.* 2011; 156(10), 1883-90. doi: 10.1007/s00705-011-1057-1.
53. Reusken CB, Lina PH, Pielaat A, de Vries A, Dam-Deisz C, Adema J, et al. Circulation of group 2 coronaviruses in a bat species common to urban areas in Western Europe. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10(8), 785-91. doi: 10.1089/vbz.2009.0173.
54. Ar Gouilh M, Puechmaille SJ, Diancourt L, Vandenbogaert M, Serra-Cobo J, Lopez Roig M, et al. SARS-CoV related Betacoronavirus and diverse Alphacoronavirus members found in western old-world. *Virology.* 2018; 517, 88-97. doi: 10.1016/j.virol.2018.01.014.
55. Fischer K, Zeus V, Kwasnitschka L, Kerth G, Haase M, Groschup MH, et al. Insectivorous bats carry host specific astroviruses and coronaviruses across different regions in Germany. *Infect Genet Evol.* 2016; 37, 108-16. doi: 10.1016/j.meegid.2015.11.010.
56. Oke J, Heneghan C. Global Covid-19 Case Fatality Rates. CEBM, March 17, 2020. Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>
57. Bergstrom H. The Grim Truth About the “Swedish Model”. Project Syndicate. Apr 17, 2020. Available at: <https://www.project-syndicate.org/commentary/swedish-coronavirus-no-lockdown-model-proves-lethal-by-hans-bergstrom-2020-04>.
58. Barr C, Kommenda N, McIntyre N, Voce A. Ethnic minorities dying of Covid-19 at higher rate, analysis shows. The Guardian. Apr 22, 2020. Available at: <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/22/racial-inequality-in-britain-found-a-risk-factor-for-covid-19>.
59. Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nat Rev Urol.* 2020. doi: 10.1038/s41585-020-0325-9.
60. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov.* 2020 Apr 29:100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041. Epub ahead of print.