



Contribution à la compréhension de la pathogénie du COVID 19: les besoins du COVID 19 en Zinc et les effets sur l'hôte

Clarisse Sanon

► To cite this version:

Clarisse Sanon. Contribution à la compréhension de la pathogénie du COVID 19: les besoins du COVID 19 en Zinc et les effets sur l'hôte. 2020. hal-02528581

HAL Id: hal-02528581

<https://hal.science/hal-02528581>

Preprint submitted on 1 Apr 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

SANON CLARISSE

Docteur en Science des matériaux
Docteur en Chirurgie dentaire
clarissesanon@yahoo.com

Le 27 mars 2020, à Saint Priest

**CONTRIBUTION A LA COMPREHENSION DE LA PATHOGENIE DU COVID 19 :
LES BESOINS DU COVID 19 EN ZINC ET LES EFFETS SUR L'HOTE**

Résumé

Nous proposons ici l'hypothèse selon laquelle, le développement du Coronavirus, nécessitant du zinc, affecte la physiologie de l'hôte. En effet, les différentes étapes d'infection du Coronavirus dépendent de la présence de zinc : la fixation du virion à la cellule, la réplication et l'évolution caractérisée par la mutagenèse, impliquent des protéines dépendantes du zinc. Par ailleurs, les symptômes répertoriés impliquent potentiellement le dysfonctionnement d'enzymes dépendantes du zinc, ce sont des éléments à prendre en compte.

Cette étude est à approfondir et elle pourrait participer à la compréhension des processus par lesquelles se manifestent l'infection au COVID 19 et permettrait d'ouvrir de nouvelles voies de recherche pour le développement de solutions thérapeutiques spécifiques, préventives et durables.

PLAN

I INTRODUCTION

II IMPLICATION DU ZINC DANS LES ETAPES DE L'INFECTION

A. Implication du zinc dans la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte

1 - Les protéines virales

- a) *La Protéine Hémagglutinine-Estérase (HE)*
- b) *La protéine S*

2 – Les récepteurs cellulaires

- a) *L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2 (ACE 2)*
- b) *L'Aminopeptidase N (AP-N) ou CD13*
- c) *La DiPeptidyl Peptidase 4 (DPP4)*

B. Implication du zinc dans la réplication du virion

C. Implication du zinc dans la mutation du virion

III RELATIONS ENTRE LA SYMPTOMATOLOGIE ET LA FONCTIONALITE DES ENZYMES DEPENDANTES DU ZINC

A. Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et les troubles de la volémie

B. L'AminoPeptidase N et les troubles intestinaux

C. Le point commun entre les irritations des voies aériennes, les troubles gastro-intestinaux et la conjonctivite

D. Les troubles neurologiques

E. Les difficultés respiratoires

F. L'état fébrile

IV CONCLUSION

I INTRODUCTION

Les Coronavirus sont un groupe ancien et diversifié de virus qui infectent de nombreuses espèces mammifères et aviaires, causant des affections gastrointestinales, respiratoires et cérébrales.

Ils appartiennent à la famille des Coronaviridae et à l'ordre des Nidovirales. Ils peuvent être classés en 4 genres : α , β , γ et δ Coronavirus. Le COVID 19 est un β Coronavirus.

La particule virale ou « virion » correspond au virus pendant la phase extracellulaire de son cycle de vie. C'est elle qui va s'adsorber à la surface de la cellule-hôte. Les virions coronavirus ont une forme sphérique et présentent de pics protubérants à leur surface donnant l'aspect d'une couronne, d'où leur nom « coronavirus ».

Le virion comprend à l'extérieur, une enveloppe lipidique issue de la membrane plasmique de la cellule hôte. Elle entoure une capside ayant une symétrie hélicoïdale. A l'intérieur de la capside, se trouve l'ARN qui est monocaténaire et de polarité positif, accompagné d'autres molécules indispensables pour sa protection et pour le déroulement des premières étapes de l'infection virale [1]

De façon général, les virus à ARN présentent un taux de mutation élevé, ce qui est le cas pour le Coronavirus. Ces mutations représentent son mode d'évolution, elles peuvent lui permettre de se multiplier plus rapidement, de s'attaquer plus sévèrement à l'organisme en infectant de nouveaux organes

Dans le cas du COVID 19, qui infectait jusqu'ici un animal qui reste à identifier, le passage à l'homme a probablement été facilité par de premières modifications génétiques, qui lui ont permis d'être reconnu par des récepteurs présents à la surface des cellules humaines. Mais de nouvelles mutations pourraient lui permettre de s'adapter encore mieux à son nouvel hôte, avec le risque qu'il devienne plus virulent et qu'il se diffuse plus facilement d'un être humain à un autre. La mutation est donc un mécanisme important pour l'évolution de ces virus.

Certaines mutations peuvent aussi réduire l'efficacité d'un vaccin, si la souche pour laquelle il a été préparé a évolué entre-temps.

Du fait des épidémies importantes qu'ils ont entraîné dans différentes espèces, de la mise en évidence de contamination croisée entre les espèces et de l'amplification des tableaux cliniques d'une mutation à l'autre, Il est primordial à ce jour, de savoir s'il existe une voie métabolique particulière, commune à l'ensemble des Coronavirus qui ont été étudiés ces dernières années. Cette compréhension, permettrait d'ouvrir une nouvelle voie de recherche pour le développement de solutions thérapeutiques spécifiques, préventives et durables.

Le zinc est un élément trace essentiel pour tous les êtres vivants, il entre dans la composition de nombreuses protéines où il joue un rôle structural et fonctionnel dans le métabolisme, il intervient dans les mécanismes immunitaires, dans la régulation des protéines, dans la mutagenèse et dans l'apoptose. Chez l'être humain, le zinc total représente en moyenne 3g mais le taux de zinc ionique intracellulaire (Zn^{2+}) est finement contrôlé et maintenu à de très faibles concentrations pour le bon

fonctionnement des enzymes. Dans le cadre des infections virales, tous les éléments nécessaires au développement et à l'évolution du virus sont réquisitionnés chez l'hôte cela peut avoir des conséquences physiopathologiques sévères en fonction de la virulence et de l'état physiologique.

Voici les Coronavirus qui ont causé des épidémies ces dernières années :

Genre α Coronavirus :

- le coronavirus humain NL63 (HCoV-NL63)
- le coronavirus porcin causant des gastroenterites (TGEV : transmissible gastroenteritis coronavirus)
- le coronavirus porcin causant des atteintes respiratoires (PRCV : porcine respiratory coronavirus)

Genre β Coronavirus :

- le coronavirus causant des syndromes respiratoires sévères en 2002-2003 (SARS-CoV : severe acute respiratory syndrome coronavirus)
- le coronavirus causant le syndrome respiratoire du Moyen Orient, en 2012-2014 (MERS-CoV : Middle East respiratory syndrome coronavirus)
- le Coronavirus causant l'hépatite de la souris (MHV : Mouse Hepatitis coronaVirus)
- le Coronavirus Bovin (BCoV)

Genre γ Coronavirus :

- Le Coronavirus causant la bronchite infectieuse chez les oiseaux (IBV : Infectious Bronchitis Virus)

À la suite de notre recherche bibliographique, nous avons noté que les processus dirigés par le Coronavirus nécessitent la présence de Zinc : l'entrée du virus dans la cellule, la réplication et l'évolution.

II IMPLICATION DU ZINC DANS LES ETAPES DE L'INFECTION

A. Implication du zinc dans la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte

1 - Les protéines virales

La reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte se font grâce à l'interaction entre les particules virales et les récepteurs cellulaires. D'un côté et de l'autre, les différents acteurs sont des molécules qui nécessitent la présence de Zinc pour leur fonctionnement.

a) La Protéine Hémagglutinine-Estérase (HE)

C'est une protéine transmembranaire retrouvée au niveau de la surface des virions Coronavirus, elle a une activité enzymatique acétyl-estérase, nécessite la présence d'ion Zinc pour son activité catalytique.

Elle interagit avec l'acide sialique qui est un acide N-glycosylé, appelé également acide N-acétyl Neuraminique. L'acide sialique entre dans la composition de la matrice extracellulaire, des sécrétions muqueuses et joue un rôle important dans les mécanismes de reconnaissances cellulaires. La protéine HE se lie à l'acide sialique dans un premier temps, puis grâce à son activité catalytique, hydrolyse une fonction ester de l'acide sialique.

b) La protéine S

C'est une protéine virale transmembranaire, fortement N-glycosylée. Elle joue un rôle important dans l'entrée du virus dans la cellule, en permettant la liaison avec le récepteur cellulaire et la fusion des deux membranes. Elle se fixe sur des récepteurs cellulaires qui ont également la particularité d'avoir une activité catalytique activée par le zinc : ce sont des métalloprotéases à zinc. Après la fixation, la protéine S est clivée par l'enzyme, ce qui favorise la fusion des membranes et l'entrée du virus dans la cellule. Elle a un rôle déterminant pour le tropisme cellulaire et pour la pathogénicité. Elle peut fixer différents types de récepteurs en fonction du tropisme cellulaire [2].

2 – Les récepteurs cellulaires

a) L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2 (ACE 2)

C'est une Protéine enzymatique impliquée dans la régulation de la pression artérielle.

Elle nécessite la présence du Zinc pour son fonctionnement.

Elle est située à la face interne des vaisseaux sanguins et est particulièrement concentrée dans les vaisseaux des poumons. Elle est également produite par des cellules du système immunitaire.

L'ACE 2 transforme l'angiotensine 1 en angiotensine 2 qui est un puissant vasoconstricteur, de façon plus globale, cette enzyme fait partie du système rénine-angiotensine régulant l'équilibre hydrominéral des différents compartiments liquidiens de l'organisme : le compartiment plasmatique, le compartiment interstitiel et le compartiment intracellulaire [3].

La protéine S du Coronavirus humain (HCoV-NL63) et du SARS fixent l'ACE 2

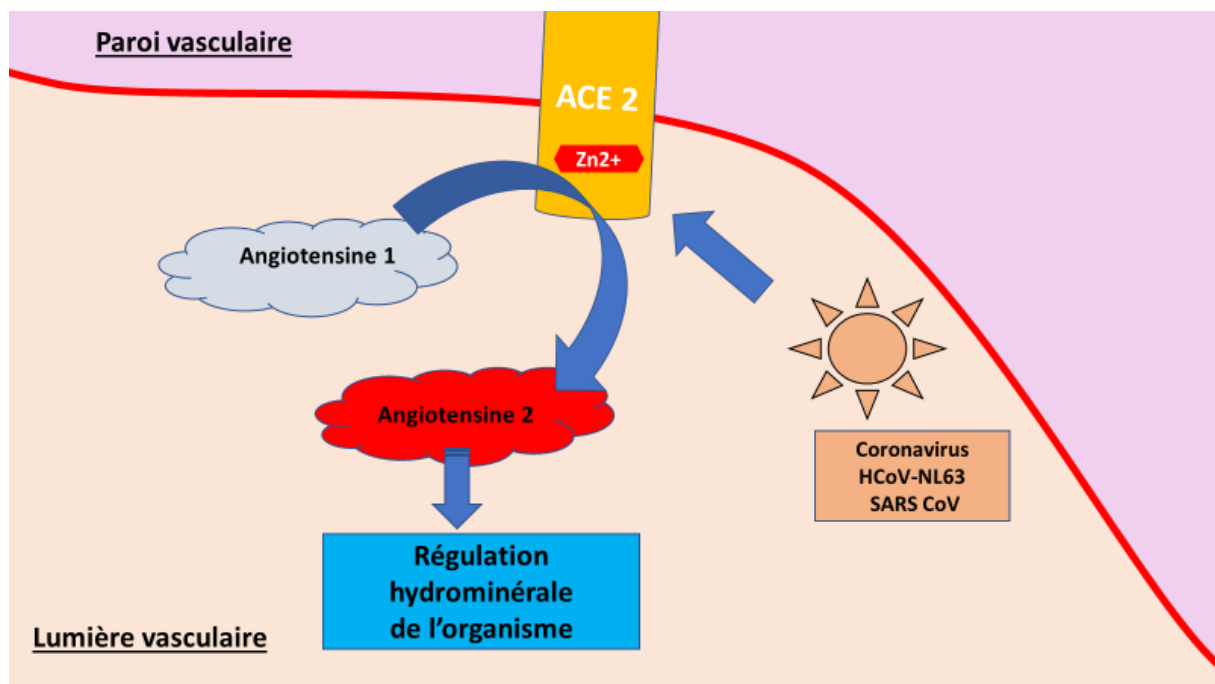


Figure 1 : Représentation schématique de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2 située au niveau de la paroi vasculaire. Elle transforme l'Angiotensine 1 en Angiotensine 2 en présence d'ion zinc Zn²⁺. Les Coronavirus HCoV-NL63 et le SARS CoV ont des récepteurs fixant cette enzyme.

b) L'Aminopeptidase N (AP-N) ou CD13

C'est une glycoprotéine enzymatique membranaire fixant le Zinc également, elle très abondante au niveau des microvillosités des entérocytes de l'intestin grêle où elle représente 8% des protéines totale, elle participe à la digestion en hydrolysant les peptides alimentaires. Elle est également retrouvée au niveau de l'endomètre, des reins, du foie, de la poitrine et des synapses dans le cerveau où elle joue un rôle très important pour l'activation des peptides par clivage d'acide aminés de l'extrémité N terminale. Au niveau du cerveau, elle inactive les neuropeptides impliqués dans le mécanisme de la douleur : l'énképhaline et l'endorphine

Elle est également impliquée dans les processus tumoraux et dans les mécanismes immunitaires. Elle peut également hydrolyser le collagène IV ;

La protéine S du coronavirus TGEV et PRCV se fixe sur cette enzyme [4].

c) La DiPeptidyl Peptidase 4 (DPP4)

C'est une glycoprotéine membranaire, exprimée à la surface de la plupart des types de cellules, elle a des propriétés antigéniques et enzymatiques. C'est une exoprotéase à serine nécessitant également la présence de zinc pour son activation. Elle hydrolyse les dipeptides de l'extrémité N terminal.

Elle est impliquée dans la régulation du système immunitaire, dans la régulation du glucose, dans la transduction du signal et dans les mécanismes de l'apoptose [5]

B. Implication du zinc dans la réplication du virion

Arrivé dans la cellule hôte, les protéines de la nucléocapside, dont des chaperonnes ARN, doivent être activées pour rétablir et stabiliser la conformation de la chaîne d'ARN

L'ARN de Coronavirus est monobrin et présente une polarité positive, ce qui correspond à la structure de l'ARNm. Les virus à ARN ont développé des mécanismes de contrôle post-translational très sophistiqués, en effet, lorsque le l'ARN est libéré dans le cytosol, le génome est traduit directement en une série de protéines par les ribosomes cellulaires. La traduction de l'ARN polymérase ARN dépendante est primordiale, elle permet la réplication de l'ARN avec l'aide de facteurs de régulation. Elle est donc traduite avec une série d'autres protéines : des protéines de structure, des protéases, des facteurs de régulation.

Parmi ces protéines virales, il y a des enzymes qui nécessitent la fixation de zinc, comme la papaine like protéase et d'autres qui ont un ou plusieurs domaines de fixation au zinc, elles sont appelées protéines à doigts de zinc.

Les protéines à doigts de zinc ont un rôle important dans la régulation des mécanismes génétiques des Nidovirus [6], elles peuvent avoir une activité catalytique (exonucléase, endonucléase). Après la fixation du zinc au niveau des sites spécifiques, les protéines à doigts de zinc se fixent sur l'ARN viral et régulent la réplication [7].

C. Implication du zinc dans la mutation du virion

Les virus à ARN, dont les Coronavirus, ont un taux de mutation élevé. Ces mutations leur permettent de s'adapter à leur environnement, de s'adapter à de nouveaux hôtes, ou aux nouveaux organes.

Comme nous l'avons vu précédemment, les protéines doigts de zinc font parties des facteurs de transcription, elle se fixe sur le génome au niveau de site spécifiques. Les ions zinc Zn^{2+} sont situés au

niveau de la zone d'interaction ARN/protéine où il joue un rôle stabilisateur. L'extrémité C terminale de ces protéines est responsable de la reconnaissance de la séquence d'ARN : elle repère les mutations. C'est pour cela que les protéines doigts de zinc sont aussi appelés « les lecteurs épigénétiques ». Cette spécificité est utilisée dans l'ingénierie génétique, les protéines doigts de zinc sont des outils de recherche et de développement qui ont déjà été utilisés pour modifier des génomes variés, notamment par les laboratoires fédérés dans le Zinc Finger Consortium [8] [9].

III RELATIONS ENTRE LA SYMPTOMATOLOGIE ET LA FONCTIONALITE DES ENZYMES DEPENDANTES DU ZINC

Les récepteurs membranaires utilisés par les Coronavirus sont des protéines zinc dépendantes, elles ont des fonctions métaboliques très importantes et leur dysfonctionnement peut avoir des conséquences physiologiques notables :

A. Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et les troubles de la volémie

L'ACE 2 participe à la régulation de la volémie, de la pression artérielle. Si le développement des virions interfère avec les fonctions de régulation hydrominérale de l'organisme, des troubles de la volémie, de la pression sanguine, peuvent se manifester [3].

B. L'AminoPeptidase N et les troubles intestinaux

- L'AP-N représentant 8% des protéines intestinales ; si le développement des virions interfère avec la fonction digestive de l'AP-N, des troubles intestinaux peuvent se manifester.

De tels troubles ont été signalés parmi les symptômes du COVID 19.

D'autres symptômes ont été répertoriés :

- fièvre aiguë
- irritation des voies aériennes avec production d'une toux sèche
- difficulté respiratoire, dyspnée voire pneumonie
- des troubles gastro-intestinaux
- des troubles neurologiques
- des conjonctivites

C. Le point commun entre les irritations des voies aériennes, les troubles gastro-intestinaux et la conjonctivite

Le point commun est le déficit d'activité sécrétoire au niveau de ces muqueuses.

Les sécrétions de mucus au niveau des yeux et des voies aérodigestives hydratent et protègent des poussières et des pathogènes. Les sécrétions de suc gastrique au niveau de l'estomac permettent la digestion des aliments.

L'anhydrase carbonique sécrétoire, est une enzyme membranaire et cytosolique, dépendant du Zinc, retrouvée au niveau des glandes sécrétoires (glandes lacrymales, glandes salivaires, muqueuse oropharyngée et pulmonaire et la muqueuse gastro-intestinale), elle est primordiale dans la fonction sécrétoire [10]. Son déficit engendre une diminution des sécrétions et des irritations voire des infections des muqueuses aérodigestives et des conjonctivites.

D. Les troubles neurologiques

L'anhydrase carbonique sécrétée est retrouvée également au niveau du plexus choroïde (dans les méninges), où elle participe à l'ultrafiltration du sang pour la formation du Liquide Céphalo Rachidien [3]

Son déficit ou son dysfonctionnement entraîne une modification au niveau de sécrétion et filtration du Liquide Céphalo-Rachidien, ce qui peut créer des troubles neurophysiologiques. De tels troubles ont également été reportés.

Par ailleurs, au niveau des neurones glutaminergiques, il y a un mécanisme de sécrétion par exocytose, d'ions zinc avec la glutamine. Les cibles sont les récepteurs post synaptiques N méthyl-D-aspartate. Les ions zinc inhibent l'activité de ces récepteurs. Un dysfonctionnement pourrait également participer aux troubles neurologiques.

E. Les difficultés respiratoires

Le déficit ou dysfonctionnement de l'Anhydrase Carbonique respiratoire pourrait participer à la détresse respiratoire.

Au niveau pulmonaire, l'anhydrase carbonique, qui est également une enzyme dépendante du zinc, transforme l'acide carbonique tissulaire (HCO_3^-) produit par le métabolisme cellulaire, en dioxyde de carbone (CO_2), gazeux, ce qui permet le retour du CO_2 tissulaire dans les alvéoles pulmonaires pour son évacuation à l'extérieur. La libération du CO_2 favorise la fixation de dioxygène au niveau de l'hématie, c'est-à-dire l'oxygénation du sang. Son déficit ou dysfonctionnement cause des troubles respiratoires de types dyspnée et des acidoses [11].

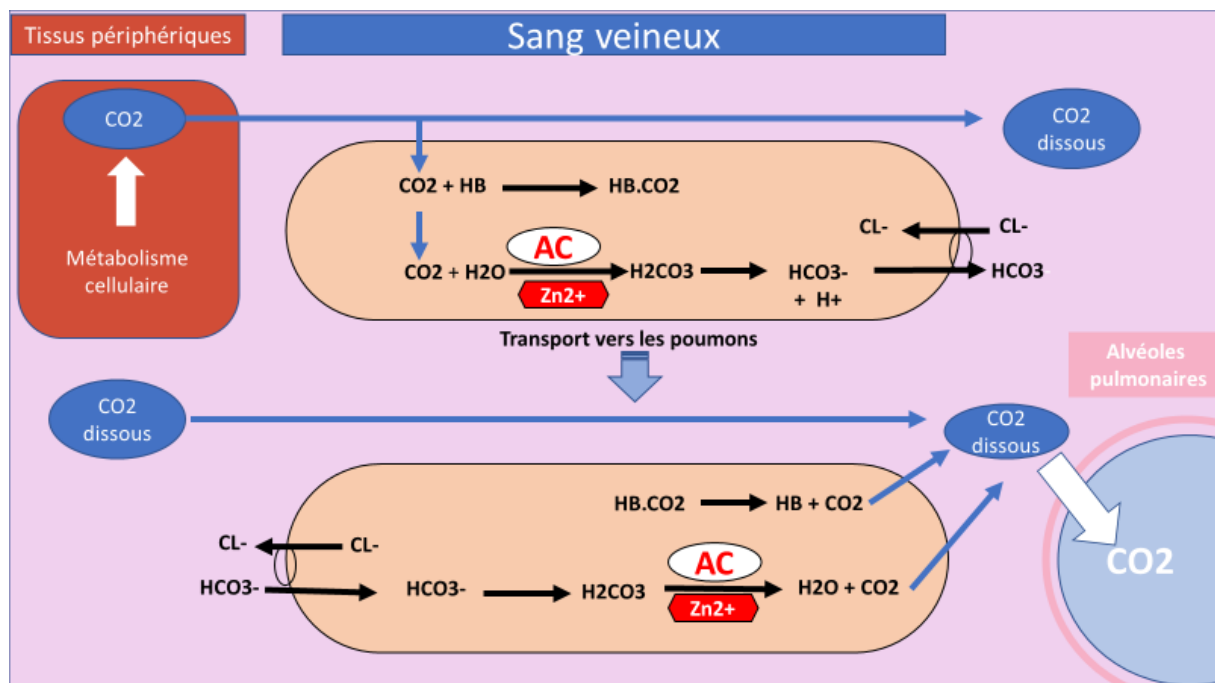


Figure 2 : Schéma représentant l'acheminement du CO_2 issu du métabolisme cellulaire jusqu'aux alvéoles pulmonaires où il sera évacué. Au niveau des globules rouges, son transport sous forme de HCO_3^- se fait grâce à l'Anhydrase Carbonique (AC) qui est une enzyme fonctionnant en présence de Zinc (Zn^{2+}).

F. L'état fébrile

La Vasopressine est une hormone sécrétée par les glandes neuro-hypophysaires, elle est activée par une carboxypeptidase dont le fonctionnement nécessite du zinc. La vasopressine est sécrétée en cas de fièvre, pour normaliser le point de consigne du thermostat corporel et pour atténuer la réaction inflammatoire en inhibant la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires [12]. Son déficit se manifeste par des troubles de la volémie et la persistance de l'état fébrile. La vasopressine participe également à la régulation de la volémie, elle est aussi appelée l'Anti-Diuretic hormone (ADH) car elle favorise la réabsorption de l'eau au niveau des reins en cas d'hyperosmolarité, d'hypovolémie et/ou d'hypotension, elle participe au maintien la pression artérielle. Son déficit peut donc participer également au trouble de la volémie [3].

- la superoxyde dismutase, est également une enzyme dépendante du zinc, elle catalyse l'élimination des dérivés oxygénés, libérés lors des réactions immunitaires. Son déficit se manifeste par l'amplification du stress oxydatif, qui est un mécanisme radicalaire, en chaine causant la destruction des éléments cellulaires environnants [13].

IV Conclusion

Nous vous proposons l'hypothèse selon laquelle, les différentes étapes d'infection du Coronavirus dépendent de la présence de zinc. En effet, la fixation du virion à la cellule, la réplication et l'évolution caractérisée par la mutagenèse, impliquent des protéines dépendantes du zinc. Des études sont nécessaires pour explorer les mécanismes mis en place par le Coronavirus pour recueillir ce pool d'ions zinc nécessaire à sa reproduction et à son évolution. Par ailleurs, le fait que les symptômes répertoriés impliquent potentiellement le dysfonctionnement d'enzymes dépendantes du zinc, est également à prendre en compte.

Le zinc est un élément trace essentiel pour tous les êtres vivants mais certains ont des besoins plus importants pour leur développement, c'est le cas de nombreux champignons, comme *Aspergillus fumigatus*, dont les infections entraînent des troubles respiratoires voire des pneumonies. *Aspergillus fumigatus* monopolise de pool de zinc de l'hôte, privant ainsi de nombreuses enzymes de leur cofacteur. Dans la plupart des cas, l'hôte met en œuvre des mécanismes de défense et entre autres, la séquestration du zinc dans des vésicules afin de diminuer la biodisponibilité et créer un manque chez le champignon [14] [15].

Pour approfondir, des dosages du zinc sanguin, du zinc des sécrétions muqueuses et du zinc intracellulaire en utilisant des agents chélateurs du zinc tel que le TPEN, associés à des molécules fluorochromes pour la mise en évidence et la quantification, pourraient être effectués.

Si cela s'avère bénéfique, une supplémentation préventive ou thérapeutique, en zinc organique (citrate de zinc par exemple) ou une alimentation riche en zinc pourrait éventuellement aider [16], par exemple : levure de bière (*saccharomyces cerevisiae*), céréales complètes, graines de légumineuses. Par ailleurs, les vitamines liposolubles pourraient être bénéfique et en particulier la vitamine D3 qui active les fonctions sécrétrices et la vitamine A qui stimule la fonction immunitaire des muqueuses.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Biochimie génétique Biologie moléculaire J. Etienne, Edition masson, 1997].
- [2] [Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E Ariane Bonnin These d'Université, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL) - U1019 - UMR 8204
- [3] Physiologie humaine, Hervé Guenard, Edition Pradel, 2001.
- [4] Decreases of Metallothionein and Aminopeptidase N in Renal Cancer Tissues, Kenichiro Ishii, Shigeyuki Usui,-Hajime Yamamoto,' Yoshiki Sugimura, Masae T atematsu, and Kazuyuki H, J. Biochem. 129, 253-258 (2001) J. Biochem. 129, 253-258 (2001)
- [5] [Receptor Recognition Mechanisms of Coronaviruses: a Decade of Structural Studies Fang Li February 2015 Volume 89 Number 4.
- [6] A Complex Zinc Finger Controls the Enzymatic Activities of Nidovirus Helicases , Anja Seybert, Clara C, Leonie C. van Dinten, Eric J. Snijder, Alexander E. Gorbalenya, and John Ziebuhr, JOURNAL OF VIROLOGY, Jan. 2005, p. 696–704
- [7] Mutagenesis of Coronavirus nsp14 Reveals Its Potential Role in Modulation of the Innate Immune Response. M Becares, A Pascual-Iglesias, A Nogales, ISola, L Enjuanes, S Zuñiga June 2016 Volume 90 Number 11 Journal of Virology
- [8] Zinc Biochemistry: From a Single Zinc Enzyme to a Key Element of Life^{1,2} Wolfgang Maret , Adv Nutr. 2013 Jan; 4(1): 82–91.
- [9] Zinc finger nucleases targeting the glucocorticoid receptor allow IL-13 zetakine transgenic CTLs to kill glioblastoma cells in vivo in the presence of immunosuppressing glucocorticoids. A. Reik *et al.*, *Mol. Ther.*, n° 16, 2008, S13-S14.
- [10] Goblet cells secretion and mucogenesis, Pedro Verdugo Annu. Rev. Physiol. 1990. 52:157-76] .
- [11] Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation : a complex interplay of stimulation and suppression E.R. Swenson Eur Respir J 1998 ; 12: 1242–1247.
- [12] Rôle de la vasopressine dans les troubles du métabolisme glucidique : possible impact dans le développement du diabète Christopher Taveau. Thèse d'Université Centre de Recherche des Cordeliers.
- [13] Biochimie générale, Jacques-Henry Weil, Dunod, 2001].
- [14] Zinc Sequestration : Arming Phagocyte Defense against Fungal, A.S. Vignesh, A. Landero Figueroa, A Porollo, George S. Deepe, Jr. PLOS Pathogens 1 December 2013, Volume 9, Issue 12, e1003815.
- [15] The interplay between iron and zinc metabolism in *Aspergillus fumigatus* Fungal Genetics and Biology [Sabiha Yasmin, Beate Abt, Markus Schrettl, Tarek A.A. Moussa, Ernst R. Werner, Hubertus Haas. 46 (2009) 707–713.
- [16] Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro Veterinary Microbiology Volume 160, Issues 3–4, 7 December 2012, Pages 468-472