

Coronavirus animales y coronavirus humanos zoonóticos: Una historia interminable

FERNANDO FARIÑAS GUERRERO¹, RAFAEL ASTORGA² y SANTIAGO VEGA³

¹Instituto de Inmunología y Enfermedades Infecciosas.

²Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba.

³Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Veterinaria, Universidad Cardenal Herrera-CEU. *Ceu Universities*.

INTRODUCCIÓN

Son varios los coronavirus que han causado y siguen causando serios problemas en humanos y animales en las últimas dos décadas. Los ejemplos más conocidos son el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), el virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV) y actualmente la COVID-19 (SARS-CoV-2).

La epidemia del SARS-CoV de 2003 aumentó el interés en la búsqueda de nuevos coronavirus; interés que de nuevo descendió a nivel cero cuando esta epidemia se extinguió tan rápido como empezó.

Antes de esta epidemia del SARS-CoV solo se conocían dos coronavirus que infectaban a los humanos: el coronavirus humano HCoV-229E y el HCoV-OC43. Posteriormente a estos se descubrieron otros dos coronavirus humanos, el HCoV-NL63 y HCoVHKU1. Estos cuatro virus son responsables de alrededor de un 20% de los casos de infecciones respiratorias de vías altas que nos afectan. Aunque en la mayoría de los casos producen resfriados comunes, en algunas ocasiones pueden generar cuadros respiratorios más graves como bronquiolitis y neumonías. Es más que probable que estos virus hayan estado circulando en humanos durante mucho tiempo antes de su descubrimiento.

El 23 de septiembre de 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el descubrimiento de un nuevo coronavirus, el MERS-CoV, en dos pacientes que murieron a causa de una enfermedad misteriosa y rápidamente mortal en Oriente Medio. El primero de ellos fue un paciente saudí de 60 años de edad que falleció tras padecer una neumonía con fallo renal agudo. El coronavirus del MERS-CoV presenta una tasa de letalidad aún mayor (> 35%) que el SARS (9,6%), lo que puede explicarse en parte por la alta prevalencia de comorbilidades médicas entre los pacientes infectados. Afortunadamente el MERS-CoV no se ha transmitido de persona a persona con tanta eficacia como lo hizo el SARS-CoV o lo hace ahora el SARS-CoV-2. Las investigaciones llevadas a cabo en aquel momento de su primera descripción revelaron que el virus estaba más estrechamente relacionado con los betacoronavirus del linaje C, el coronavirus de murciélago *Tylonycteris HKU4* (*Tylonycteris pachypus* y *Tylonycteris robustula*) y el coronavirus del murciélago *Pipistrellus HKU5* (*Pipistrellus abramus*), previamente identificados en Hong Kong. Posteriormente, los drome-

La capacidad de mutación y de recombinación genética de los coronavirus ha llevado a la aparición continua de nuevas cepas con mayor virulencia y transmisibilidad a múltiples rangos de hospedadores. Hay varios factores que facilitan que los coronavirus tengan esa increíble capacidad de salto interespecie

darios (*Camelus dromedarius*) fueron identificados como la fuente de algunos casos humanos.

En diciembre de 2019 surge el SARS-CoV-2 en China, causando una oleada de muertes en Wuhan y de forma menos severa en otras regiones adyacentes. A partir de ese momento este coronavirus se disemina por todo el mundo y el 11 de marzo de 2020 la OMS declara el estado de pandemia, paralizando todo el planeta. En la fecha que se escribe este artículo, el SARS-CoV-2 ha producido más de 50 millones de casos con casi 2 millones de muertes. Aun así y a pesar de estos datos, tenemos

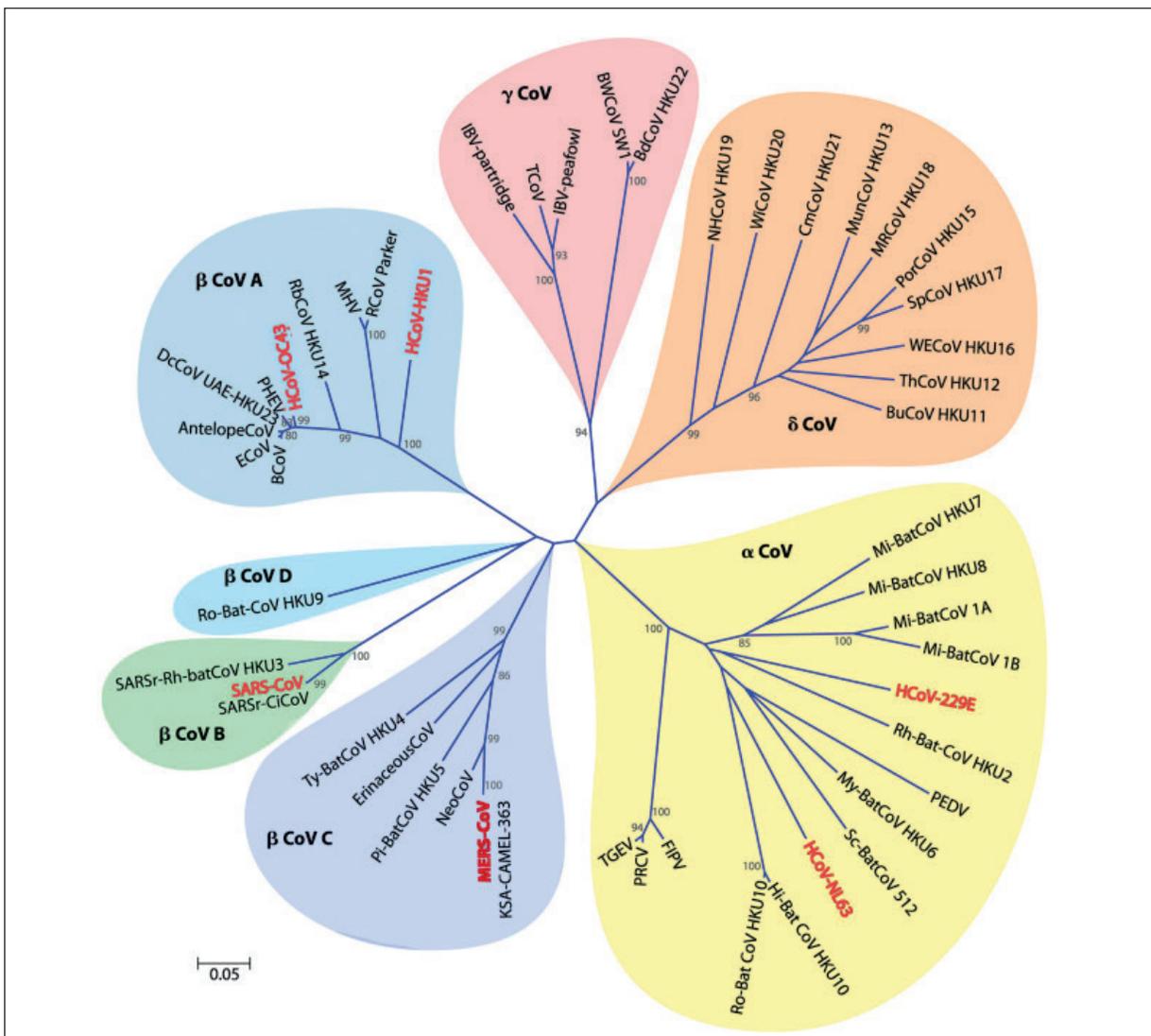
que estar «contentos» de que este virus no presente la tasa de letalidad de sus «parientes»: el MERS-CoV o el propio SARS-CoV de 2003.

¿PERO QUÉ SON LOS CORONAVIRUS? UNA BREVE MIRADA A LA VIROLOGÍA

Los coronavirus (CoV) son un grupo diverso de patógenos capaces de infectar a muchas especies de mamíferos y aves. Causan una variedad de enfermedades, produciendo desde cuadros respiratorios, digestivos y/o renales, a otros menos frecuentes como neurológicos y cardiovasculares.

Desde el punto de vista taxonómico, CoV pertenecen al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*. Dentro de esta familia se organizan dos subfamilias: *Orthocoronavirinae* y *Letovirinae*. La subfamilia *Orthocoronavirinae* agrupa cuatro géneros: *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* y *Deltacoronavirus*, cada uno de los cuales a su vez incluye a distintas especies virales. En general, se acepta que los *alpha-* y *betacoronavirus* solo infectan especies de mamíferos, mientras que los *gamma-* y *deltacoronavirus* infectan aves, aunque algunos pertenecientes a estos dos últimos géneros también pueden infectar a algunas especies de mamíferos (por ejemplo, el cerdo y la ballena beluga) (Figura 1).

Figura 1. Taxonomía de coronavirus. Géneros y especies.



Fuente: Modified from Chan, J.F., Lau, S.K., To, K.K., Cheng, V.C., Woo, P.C., Yuen, K.Y., 2015. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 465–522.

Son virus grandes, envueltos, moderadamente pleomórficos, y con cierta tendencia a la esfericidad. Presenta unas proyecciones en forma de garrote (peplómeros), formados por la proteína trimérica S (Spike o espiga). Su nucleocápside es simétrica y helicoidal, y está formada por ARNs (de cadena simple o monocatenario) y sentido positivo (Figura 2).

Determinantes virales de la transmisión.

La capacidad de mutación y de recombinación genética de los coronavirus ha llevado a la aparición continua de nuevas cepas con mayor virulencia y transmisibilidad a múltiples rangos de hospedadores. Tres son los factores principales que facilitan que los coronavirus tengan esa increíble capacidad de salto interespecie:

1. *La tasa de mutación relativamente alta en la replicación del ARN.* En comparación con otros virus de ARNs (monocatenarios), las tasas de mutación estimadas en

los coronavirus podrían considerarse de «moderadas» a «altas». Además, la tasa de mutación es a menudo y todavía más alta cuando los coronavirus no están bien adaptados al hospedador. En comparación con el SARS-CoV, con una alta tasa de mutación, la del SARS-CoV-2 es aparentemente menor, lo que sugiere un mayor nivel de adaptación a los seres humanos. Además del SARS-CoV-2, esto también se aplica al MERS-CoV, que se adapta bien a los dromedarios. Los coronavirus se caracterizan por tener una enzima **exoribonucleasa** que es capaz de corregir errores lo que se traduce en que su tasa de mutación es menor que otros virus ARN, que no lo hacen. Se ha observado que la delección de esta enzima da como resultado una capacidad de mutación y atenuación extremadamente altas o incluso hace al virus inviable.

2. *El tamaño de su ARN viral.* El tamaño grande del ARN en los coronavirus añade una mayor plasticidad en la modificación del genoma para que se den mutaciones

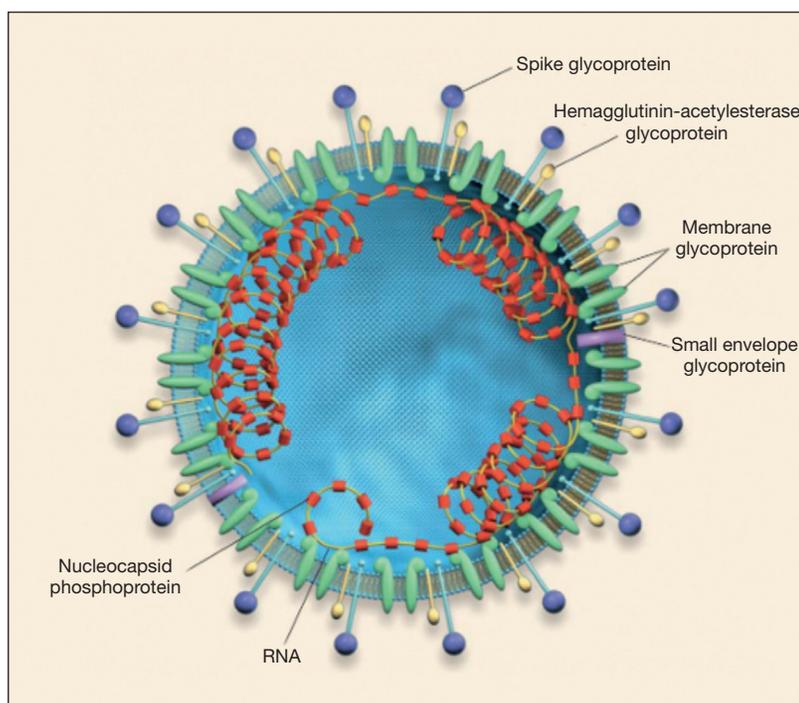
y recombinaciones, lo cual resulta en una ventaja para la aparición de nuevos coronavirus cuando las condiciones se vuelven apropiadas.

3. *Cambios aleatorios.* Los coronavirus cambian de forma aleatoria y frecuente durante la replicación de su ARN a través de un mecanismo único llamado «opción de copia». En un animal hospedador que puede servir como «vaso de mezclas». Los ARN de distintos coronavirus podrían recombinarse en una misma célula infectada, generando así nuevos coronavirus. Se han encontrado pruebas filogenéticas de recombinación natural en coronavirus humanos como el HCoV-HKU1 o el HCoV-OC43, así como en coronavirus animales como bat SL-CoV y batCoV-HKU9.

Interacción virus-hospedador en relación con la transmisión.

Además de los tres factores virales mencionados anteriormente, la **interacción viral con el receptor de las células a las que infecta en el hospedador es otro factor clave que influye en la interacción virus-hospedador.** Basado en el análisis comparativo entre aislamientos de diversos coronavirus como el SARS-CoV, se observa como este experimenta una rápida adaptación en diferentes hospedadores, particularmente a través de mutaciones en la **región RBD (Receptor Binding Domain) de la proteína S.** El RBD de SARS-CoV y SARS-Cov-2 es capaz de reconocer los receptores ACE2 de varios animales donde se incluyen murciélagos, civetas, ratones, perros, gatos, visones y hurones, lo que permite la transmisión del virus entre especies. De hecho, en el SARS-CoV se observó que solo 6 residuos de aminoácidos eran diferentes para el RBD entre los aislados virales de civeta y humanos, 4 de ellos ubicados en el motivo de unión al receptor para la interacción con el receptor ACE2. También se ha comprobado

Figura 2. Estructura general de los coronavirus.



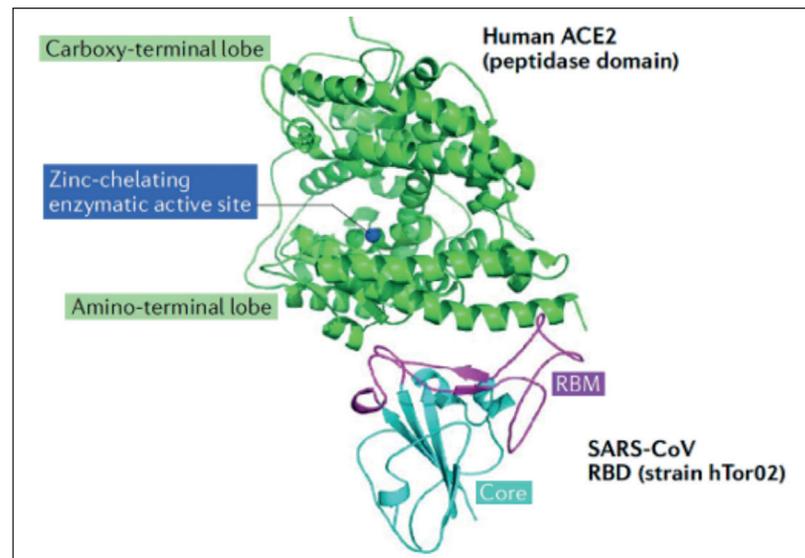
Fuente: Holmes KV, N Engl J Med 2003.

que existe una diferencia del 30% entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 en la **unidad S1 de la proteína S**, lo que implica que la afinidad de unión de la proteína S con la ACE2 humana podría haberse alterado en este último. De hecho, un estudio de criomicroscopía electrónica indicó una afinidad de 10 a 20 veces mayor para el receptor ACE2 en el SARS-CoV-2 *versus* SARS-CoV. Curiosamente, el coronavirus humano *HCoV-NL63* también se une a ACE2, pero por una región diferente de la proteína S. Existen otros receptores para los HCoV, como la aminopeptidasa N para HCoV-229E y el ácido siálico 9-O-acetilado para HCoV-OC43 (Figura 3).

CORONAVIRUS ANIMALES Y HUMANOS ZONÓTICOS.

La pérdida de biodiversidad, la rápida y masiva urbanización, los sistemas agrícolas o el tráfico de animales, entre otros, posibilitan la destrucción de los hábitats naturales de los animales que sirven como reservorios de ciertos virus, maximizando la estrecha asociación de dichos reservorios con los seres humanos. No cabe la más mínima duda de que esto ha conducido a la aparición de nuevas enfermedades zoonóticas producidas por virus como el Ébola, **Hendra**, **Nipah**, **Hanta** y los distintos coronavirus zoonóticos. La facilitación del contacto del reservorio animal con otras especies animales (hospedadores intermediarios) y con el ser humano, va a facilitar la recombinación genética de distintos coronavirus con la consiguiente aparición de nuevos virus que pueden llegar a afectar de forma importante a las distintas especies animales en general y a la especie humana en particular. Los siguientes son algunos ejemplos de estos coronavirus animales y humanos zoonóticos (Figura 4).

Figura 3. Interacción viral con el receptor de las células a las que infecta en el hospedador.



Fuente: Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

Coronavirus aviáres: virus de la bronquitis infecciosa aviar (IBV).

Descrito en 1931, el IBV es una especie viral incluida en el género *Gammacoronavirus*. El IBV es el coronavirus más común y extendido en todas las granjas aviáres del mundo, produciendo cuadros de **bronquitis infecciosa**. Este virus es responsable de una morbilidad y mortalidad significativas en aves de corral, incluidos faisanes, pavos y gallinas de Guinea de todas las edades. Son especialmente las aves más jóvenes las más susceptibles, lo que causa pérdidas económicas masivas. En las aves el virus puede penetrar a través de diferentes rutas, como la vía

feco-oral o la aérea. El IBV generalmente se replica en las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio, causando cuadros respiratorios graves con tos, secreción nasal, estertores, jadeo e inflamación de los senos nasales. Después de infectar a las células del tracto respiratorio, se genera una viremia secundaria llegando a otros órganos donde puede producir lesiones. Así, el IBV es capaz de producir trastornos del tracto digestivo, reproductivo y urogenital, lo que explica la nefritis y el síndrome de caída de la puesta descrito en esta infección.

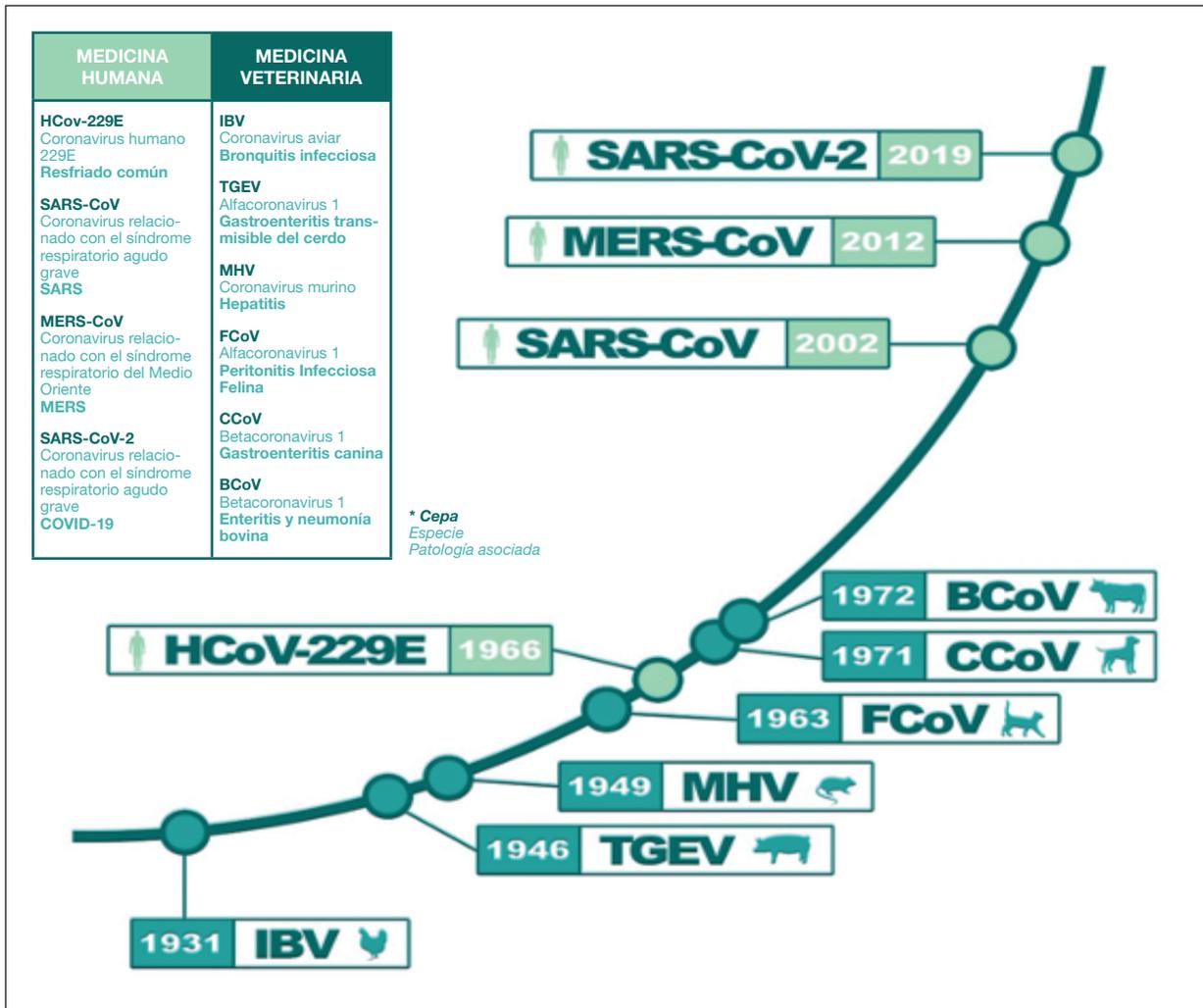
El IBV se agrupa en seis genotipos genéticamente divergentes (GI,

“

La pérdida de biodiversidad, la rápida y masiva urbanización, los sistemas agrícolas o el tráfico de animales, entre otros, posibilitan la destrucción de los hábitats naturales de los animales que sirven como reservorios de ciertos virus, maximizando la estrecha asociación de dichos reservorios con los seres humanos

”

Figura 4. Coronavirus animales y humanos zoonóticos.



Fuente: Perez-Sancho M., Cruz F., Briones V., Alvarez J., Gonzalez S., Goyache J. y Dominguez L.. Coronavirus: el salto interespecie como mecanismo de diseminación. Profesión Veterinaria, 2020.

GII, GIII, GIV, GV, GVI) con 32 linajes. Solo el genotipo I agrupa veintisiete linajes. Cada uno de los cinco genotipos restantes contiene un solo linaje. Algunos de estos linajes se distribuyen en varios continentes, países o regiones, mientras que otros son autóctonos de determinadas zonas geográficas. Cada linaje comprende diferentes virus, cada uno denominado cepa y con una designación específica (por ejemplo, *Italy 02*, *QX*, *Arkansas*...). El IBV está en continua evolución. La secuenciación de genes y el análisis filogenético de cepas de virus sugieren la aparición de nuevas cepas a través de mecanismos de mutación y recombinación genética a partir de una cepa ancestral (*Massachusetts IBV*).

Es más que probable que dichos cambios genéticos se hayan dado por la presión inmunológica ejercida a través de la infección natural o por el uso de vacunas vivas atenuadas, además de por infecciones mixtas frecuentes (Figura 5).

La proteína S1 es el principal componente antigénico del virus, responsable de inducir anticuerpos neutralizantes e inmunidad protectora. Los epítomos de diferentes cepas pueden variar su composición de aminoácidos, lo que puede modificar la forma tridimensional de la proteína y, por lo tanto, la inmunidad inducida por una cepa puede no proporcionar suficiente protección cruzada frente a otras.

La inmunidad local de la mucosa respiratoria juega un papel primordial en la protección de las aves frente al IBV. La respuesta inmunitaria humoral de mucosas, a través de la formación de anticuerpos locales (principalmente de clase IgA), neutralizan el virus e inhiben su unión a las células epiteliales. Las glándulas de Harder y lagrimales producen IgA local, mientras que la respuesta de inmunidad celular de tipo Th1, en la que intervienen linfocitos CD8 + citotóxicos y CD4 + activados, juegan un papel determinante en la eliminación de la infección del tracto respiratorio y en control de su diseminación al resto de órganos diana. En cuanto al papel protector de la inmunidad hu-

moral a base de anticuerpos circulantes, es un asunto que sigue en controversia. Varios estudios han demostrado que los títulos de anticuerpos circulantes no se correlacionan con la protección del tracto respiratorio (no son *correlato de protección*). A pesar de estos estudios, otros han demostrado que los altos niveles de anticuerpos circulantes en las gallinas ponedoras son extremadamente importantes para proteger contra la infección del tracto reproductivo, la disminución de la producción de huevos y el deterioro de la calidad de la cáscara del huevo.

Los **anticuerpos circulantes** (principalmente IgG) inducidos por las vacunas limitan la propagación del virus desde el tracto respiratorio a otros órganos susceptibles, incluidos los riñones y el tracto reproductivo. Las vacunas vivas atenuadas administradas por aspersión estimulan la inmunidad humoral y celular local. Ninguna vacuna proporciona una protección completa contra las di-

ferentes variantes. Aunque la protección cruzada puede ser de bajo nivel, se ha demostrado que ciertas vacunas pueden proporcionar una mejor protección parcial que otras contra un virus de campo en particular. En condiciones de campo, a menudo se usa una combinación de dos o más tipos de vacunas contra el IBV para maximizar la protección cruzada. Esta protección cruzada parcial del virus vacunal heterólogo puede deberse a la unión de anticuerpos neutralizantes a epítopos conservados en la proteína S1.

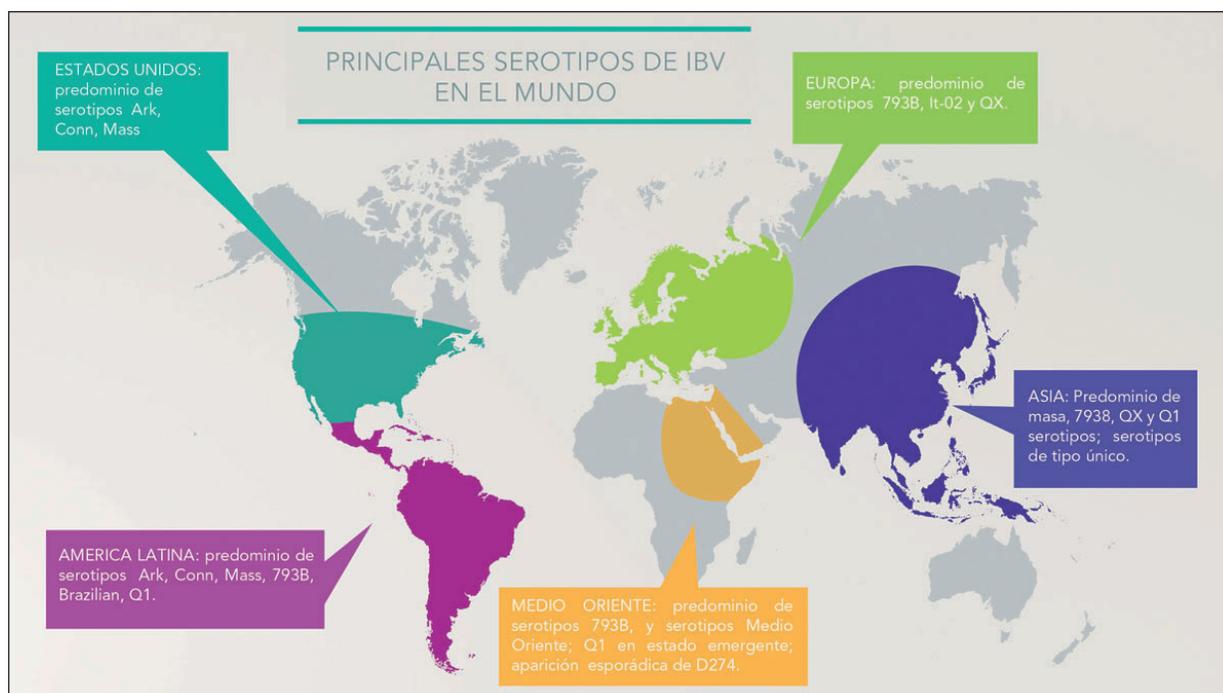
Otros coronavirus aviáres del género *Deltacoronavirus* incluyen el *Bulbul-CoV-HKU11*, *Wigeon-Cov-HKU20*, *White eye-CoV-HKU16*, *Common Moorhen-CoV-HKU21*, *Munia-CoV-HKU13* y *Night heron-CoV-HKU19*, que pueden infectar gravemente a las aves. Aunque ha habido diferentes intentos para el desarrollo de una vacuna eficaz contra los distintos coronavirus aviáres, las mutaciones rápidas y las variaciones antigénicas son un obstáculo para

desencadenar con éxito la respuesta inmunitaria local o de mucosas y poder prevenir la enfermedad.

Coronavirus porcinos

Los cerdos se ven afectados por coronavirus de los géneros *Alpha-*, *Beta-* y *Deltacoronavirus*. Actualmente son **seis los coronavirus que circulan en la población porcina**. La infección por *Alphacoronavirus* en cerdos incluye **cuatro especies virales**: el coronavirus Respiratorio Porcino (PRCoV), el virus de la Gastroenteritis Transmisible (TGEV), el virus de la Diarrea Epidémica Porcina (PEDV) y el coronavirus del Síndrome de Diarrea Aguda Porcina (SADS-CoV). La infección por *Deltacoronavirus* en cerdos incluye el **Deltacoronavirus porcino (PDCoV)**. El *Betacoronavirus* responsable de la enfermedad porcina es el **virus de la Encefalomiелitis Hemaglutinante Porcina (PHEV)**. Los PRCoV causan **infecciones respiratorias**, mientras el TGEV, PEDV, SADS-CoV y PDCoV causan gastroenteritis agu-

Figura 5. Principales serotipos de IBV en el mundo.



da y PHEV induce **trastornos neurológicos y digestivos graves**.

El TGEV es el **coronavirus porcino más antiguo conocido**. Descrito en 1946, alcanzó su mayor prevalencia entre las décadas de 1970 a 1990, tanto en Europa como en Estados Unidos (EEUU), siendo más del 95 % de las granjas europeas seropositivas en los años 80. Es un virus altamente infeccioso causante de **diarrea, deshidratación y ocasionalmente vómitos** como hecho diferencial, provocando una elevada mortalidad en cerdos jóvenes. El virus GET está completamente secuenciado y se conoce un solo serotipo. Presenta un alto nivel de homología con coronavirus bovinos y humanos, así como con el *PRCoV*. De hecho, el *PRCoV* se trata de una variante atenuada de TGEV, originada por la delección de la región 5' en el gen que codifica para la proteína S del virus, siendo un ejemplo de la evolución de coronavirus con propiedades de virulencia y tropismo alterados. Desde el punto de vista epidemiológico, se describen cuadros epidémicos y endémicos. La vía de contagio es la oro-fecal, aunque las cerdas reproductoras pueden transmitir el virus por la leche. El virus puede persistir en los cerdos tras la desaparición de los signos clínicos y puede ser excretado vía heces durante

10 semanas, por lo tanto muchos animales quedan como portadores asintomáticos durante este tiempo, produciendo nuevas infecciones en animales susceptibles.

El *PRCoV* tiene una incidencia y prevalencia muy baja a nivel mundial, con un impacto económico leve sobre la producción porcina. Como ya se ha comentado, este virus es una **variante de la familia del virus de la GET que infecta el tracto respiratorio**, y que no se elimina vía heces. El virus infecta animales de todas las edades, bien por contacto directo o mediante transmisión aérea, siendo más prevalente en áreas de alta densidad porcina. La presentación de los signos clínicos es mayormente subclínica, por lo que podemos encontrar muchos animales seropositivos sin ninguna clínica en la mayoría de los países del mundo de forma endémica. Tras la infección, el tiempo de excreción nasal del virus es de unos 7-15 días. Su prevalencia es estacional, aumentando en los meses fríos y reduciéndose en los cálidos. Actualmente, la seroprevalencia en España es muy baja.

Perteneiente al género *Betacoronavirus*, el PHEV es un virus que **produce trastornos a nivel del tracto digestivo y nervioso en cerdos de todas las edades**. Fue aislado por primera vez en 1962 e

identificado como un virus neurotrópico que mostró presencia subclínica en todo el mundo. Está ampliamente difundido en la población de cerdos de EEUU y Europa, pero la enfermedad clínica es infrecuente. Esto es debido a que la mayoría de las cerdas han sido infectadas, son inmunes y pasan los anticuerpos a sus lechones a través del calostro, lo que los protege durante el periodo en que son vulnerables. Las cepas varían en virulencia, dando lugar a **dos síndromes diferentes: la enfermedad del vómito más desmedro y la encefalomiélitis**.

El PEDV es un **virus entérico** importante de los cerdos que se introdujo en la población porcina a principios de la década de 1970. Afecta principalmente a los cerdos en crecimiento y engorde y se cree que es consecuencia de la propagación de los murciélagos y el consiguiente incremento del contacto entre ambas especies animales. Se conoce **un solo serotipo**. La virulencia de los virus aislados en diferentes países durante los cuadros clínicos fue similar, con una mínima dispersión genética. El virus se diseminó de forma epidémica por toda Europa en la década de los 70, originando graves cuadros diarreicos en lechones lactantes y diarreas recurrentes en lechones destetados y cerdos de cebo. La morbilidad en cualquier fase de producción puede llegar al 100%, siendo más variable en las cerdas reproductoras. La mortalidad en lechones lactantes puede llegar al 100%, siendo muy «normales» tasas de entre 30% y 50%. Nuevos brotes epidémicos, tanto en Europa como en Asia, tuvieron lugar en los años 80, 90, 2000 y hasta el 2009 (Italia, Corea, Tailandia), con cuadros intermitentes en gran parte de los países productores de porcino a nivel mundial.

La amplia diversidad de coronavirus en murciélagos ofrece enormes oportunidades para la emergencia de nuevos HCoV. En este sentido, estos coronavirus quirópteros sirven como acervo genético de los HCoV, constituyéndose en una importante «reserva viral» para la aparición de nuevos coronavirus que sean capaces de infectar a humanos

El SADS-CoV, es un *Alphacoronavirus* porcino causante de **enteritis en lechones** y que tiene más del 86% de homología de secuencia con los *Alphacoronavirus* de murciélago HKU2-CoV, lo que indica que SADS-CoV y HKU2-CoV descendieron de un ancestro común. Se acaba de publicar recientemente un trabajo que demuestra que el SADS-CoV puede infectar células humanas *in vitro*.

En 2012, se detectó en cerdos de Hong Kong un nuevo coronavirus, el PDCoV. Está estrechamente relacionado con el *Deltacoronavirus* UAE-HKU30 de la codorniz. Se propuso que el virus se originó a partir de la recombinación entre coronavirus de gorriones *CoV HKU15* y *Bulbul-CoV-HKU11* con cambio de hospedador entre coronavirus aviares y mamíferos. Afortunadamente solo causa una infección leve en los cerdos.

En infecciones experimentales, también se ha podido comprobar que los cerdos pueden infectarse con el MERS-CoV y el SARS-CoV,

pero no con el SARS-CoV-2, aunque su importancia a nivel epidemiológico es insignificante, no habiéndose reportado hasta ahora infecciones en humanos procedentes de coronavirus porcinos (Figura 6).

Coronavirus de rumiantes

En cuanto a los rumiantes, los **coronavirus bovinos (BCoV)** son conocidos de antiguo. Perteneciente al género *Betacoronavirus*, tienen la capacidad de causar graves **trastornos clínicos**, que van desde **enfermedades entéricas**, como enteritis en **terneros recién nacidos** y **enteritis hemorrágica en bovinos adultos**, a una **forma respiratoria dentro del síndrome plurietiológico conocido como fiebre del transporte en bovinos**, y que afecta a todos los grupos de edad. Se cree que los BCoV evolucionaron a partir de coronavirus de roedores. Se han reportado varios coronavirus de tipo bovino en otros animales domésticos como ovejas, cabras, búfalos de agua, llamas, alpacas y algunos rumiantes salvajes como venado sam-

bar, venado de cola blanca, venado sika, venado de agua, caribú y alce. También se encuentran tipos similares de virus en varias especies de antílopes, bisontes, jirafas y dromedarios (Figura 7).

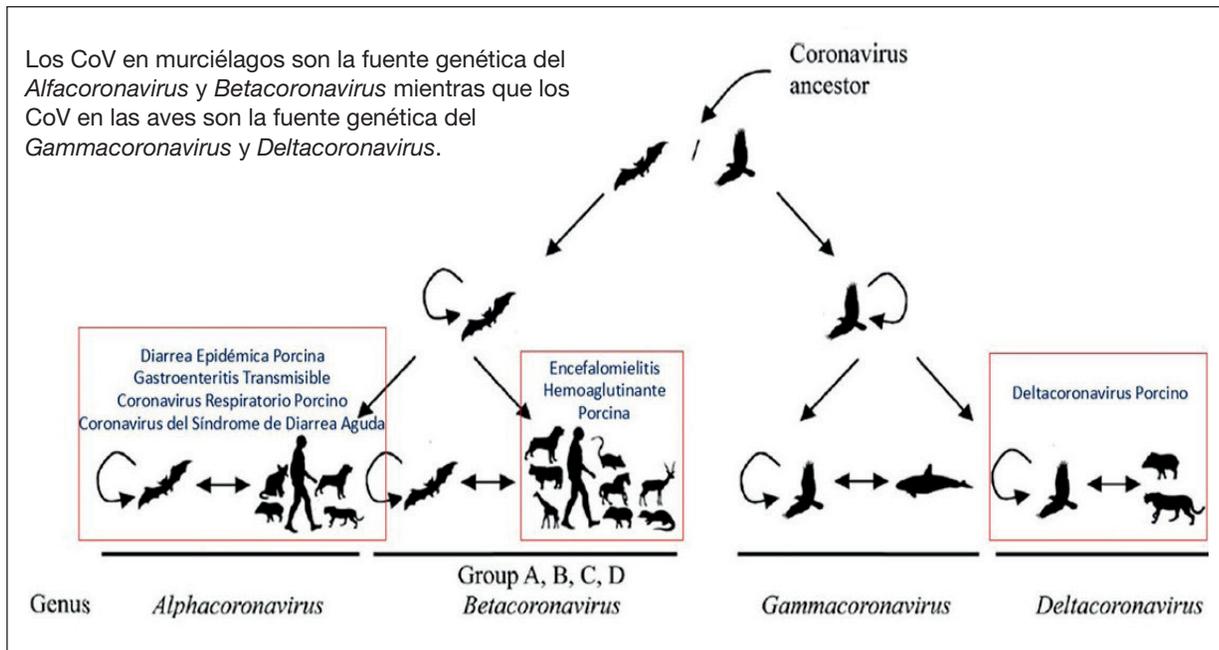
Coronavirus equinos

El **coronavirus equino (ECoV)**, descrito por primera vez en 1999 en muestras fecales de caballos en Carolina del Norte (EEUU), es el **único coronavirus descrito en esta especie animal**, estando presente especialmente en potros de menos de 2 semanas de edad. Se cree que el ECoV es descendiente de los BCoV y son responsables de causar enteritis autolimitante en la población equina. Aunque los équidos no se infectan naturalmente por MERS-CoV, un estudio llevado a cabo en Egipto mostró que en 3 de 42 burros se detectó ARN de MERS-CoV en muestras respiratorias de estos animales.

Coronavirus caninos

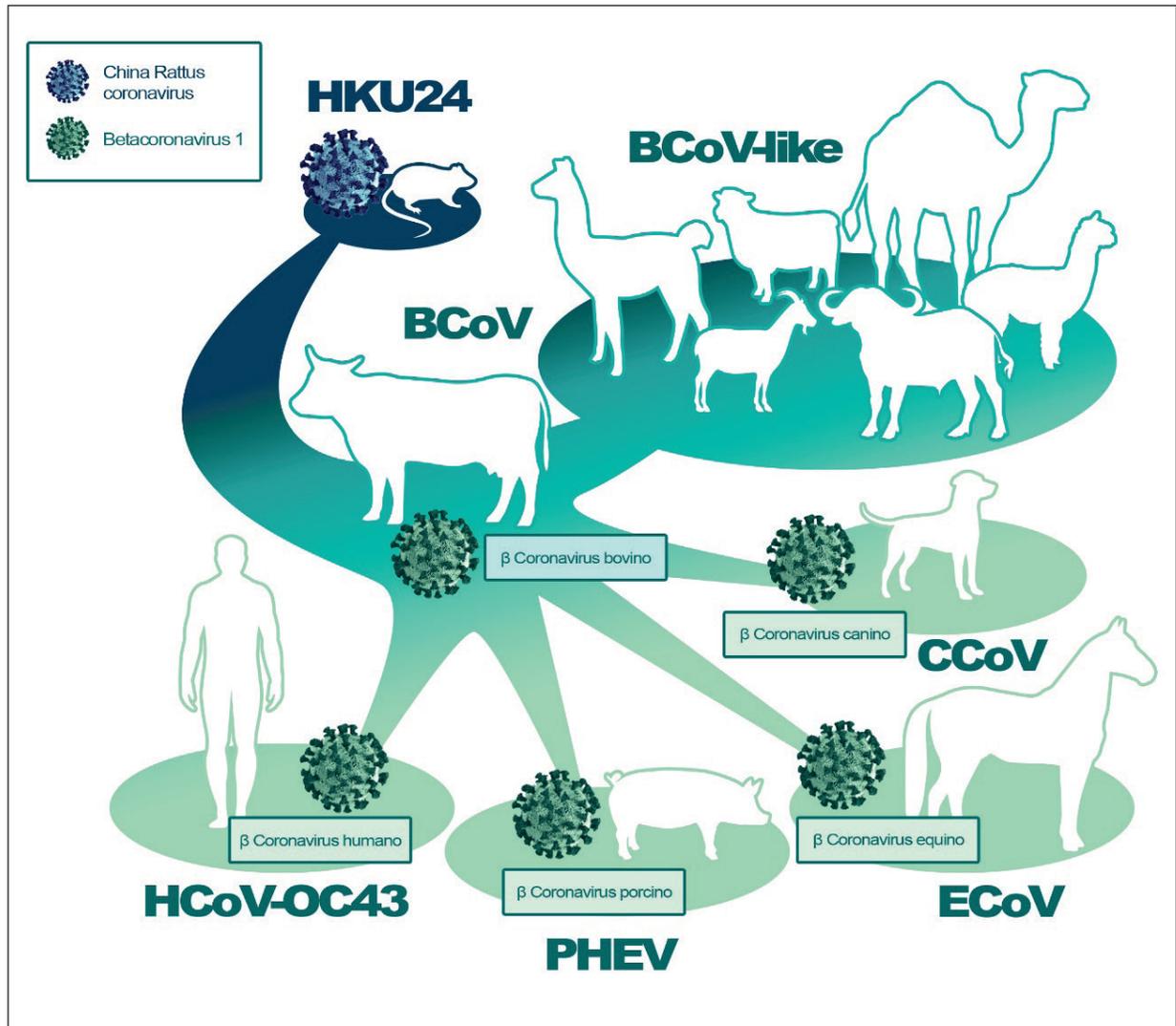
Los perros también tienen sus propios **coronavirus (CCoV)**, en-

Figura 6. Modelo de evolución coronavirus porcinos



Fuente: Woo et al. 2012.

Figura 7. Salto interespecie del β Coronavirus bovino.



Fuente: Perez-Sancho M., Cruz F., Briones V., Alvarez J., Gonzalez S., Goyache J. y Dominguez L.. Coronavirus: el salto interespecie como mecanismo de diseminación. Profesión Veterinaria, 2020.

contrándose dos *Alphacoronavirus*: los coronavirus entéricos caninos I y II (CCoV-I y CCoV-II), y un *Betacoronavirus*: el coronavirus respiratorio canino (CRCoV). CCoV-I y CCoV-II, presentan un 96% de identidad de secuencia de nucleótidos en el genoma viral, pero son muy divergentes en el gen de la proteína S. El CCoV-II tiene dos subtipos: el CCoV-IIa clásico y el recombinante CCoV-IIb. Una cepa de CCoV-IIa hipervirulenta y denominada CCoV pantrópica (pCCoV), se aisló en Italia en 2005. Esta variante se asocia con una enfermedad mortal de los perros, caracterizada por leu-

copenia, gastroenteritis y lesiones graves en los órganos principales. Actualmente no existen herramientas de diagnóstico capaces de diferenciar las cepas pantrópicas de los CCoVIIa entéricos, ya que están estrictamente relacionados a nivel genético y antigénico y ningún marcador específico de patogenicidad ha sido descubierto hasta ahora. Por lo tanto, la identificación de pCCoV se basa en la detección de CCoV-IIa en tejidos extraintestinales. La infección simultánea de CCoV-I y II puede favorecer la recombinación del genoma viral. El TGEV porcino presenta una alta analogía con los

CCoV, manteniéndose la hipótesis de que este virus se originó a partir del CCoV-II.

Descubierto en 2003 en el *Royal Veterinary College* de Londres, el coronavirus respiratorio canino (CRCoV) es un *Betacoronavirus* que se incluye como agente etiológico dentro del complejo respiratorio canino (tos de las perreras). Por lo general causa signos clínicos leves de tos persistente y secreción nasal. Es un virus altamente infeccioso y es más prevalente en refugios. Desde un punto de vista genético se encuentra estrechamente relacionado con los *Betacoronavirus humano* HCoV-OC43 y bovino (BCoV).

Coronavirus felinos

Los gatos y otros félidos salvajes, como no podía ser menos, también se ven afectados por ciertos coronavirus (FCoV) incluidos dentro de los *Alphacoronavirus*, que llegan a ser muy importantes a nivel epidemiológico y clínico. Se han descrito dos tipos diferentes de FCoV, el FCoV-I y FCoV-II con una distribución epidemiológica distinta, y características biológicas y moleculares que prueban la diversidad de estos agentes. El FCoV tipo I se considera el ancestro del linaje felino. Es el más común de los dos tipos y actualmente se encuentra circulando en los reservorios de gatos domésticos a nivel mundial. En contraste, se ha sugerido que el FCoV-II surgió por eventos de recombinación entre coronavirus felinos y caninos. Aunque normalmente se considera una infección entérica, los FCoV pueden tener una distribución más sistémica en su hospedador (incluso en el tracto respiratorio), antes de que las mutaciones críticas en el genoma viral resulten en la adquisición de tropismo por los macrófagos y la progresión a peritonitis infecciosa (PIF). La PIF puede dar lugar a un cuadro efusivo («húmedo») o no efusivo («seco») a menudo acompañado de lesiones granulomatosas extensas. Esta compleja enfermedad se complica aún más por el fenómeno ADE (*Antibody Dependent Enhancement*), mediante el cual algunos de los anticuerpos producidos durante la infección pueden funcionar como anticuerpos «Caballo de Troya», facilitando aún más la infección de los macrófagos, conduciendo este a una más rápida y grave progresión de la enfermedad.

Coronavirus de roedores y conejos

Se han descrito otros coronavirus que producen infecciones en

roedores como el de la sialodacriadenitis de la rata, la hepatitis y la encefalomiелitis murina y otros que afectan a conejos produciendo miocarditis y enteritis en esta especie animal. Los coronavirus no conocen límites en cuanto a su capacidad para infectar a numerosas especies animales.

ORIGEN ANIMAL DE LOS CORONAVIRUS HUMANOS

Años antes del descubrimiento de la cepa B814 del coronavirus humano HCoV-229E, a partir de la secreción nasal de pacientes que habían contraído un resfriado común, ya se habían aislado diferentes coronavirus en especies como pavos, ratones, vacas, cerdos, gatos y perros.

La mayoría de los coronavirus humanos (HCoV), de los cuales se han identificado hasta la fecha siete, causan trastornos que van desde enfermedades respiratorias (resfriado común, bronquitis y bronquiolitis, neumonías), a digestivas y neurológicas, siendo las personas en estado de inmunocompromiso, ancianos y niños los mayormente afectados por formas graves. Los HCoV se reconocen como los virus de evolución más rápida.

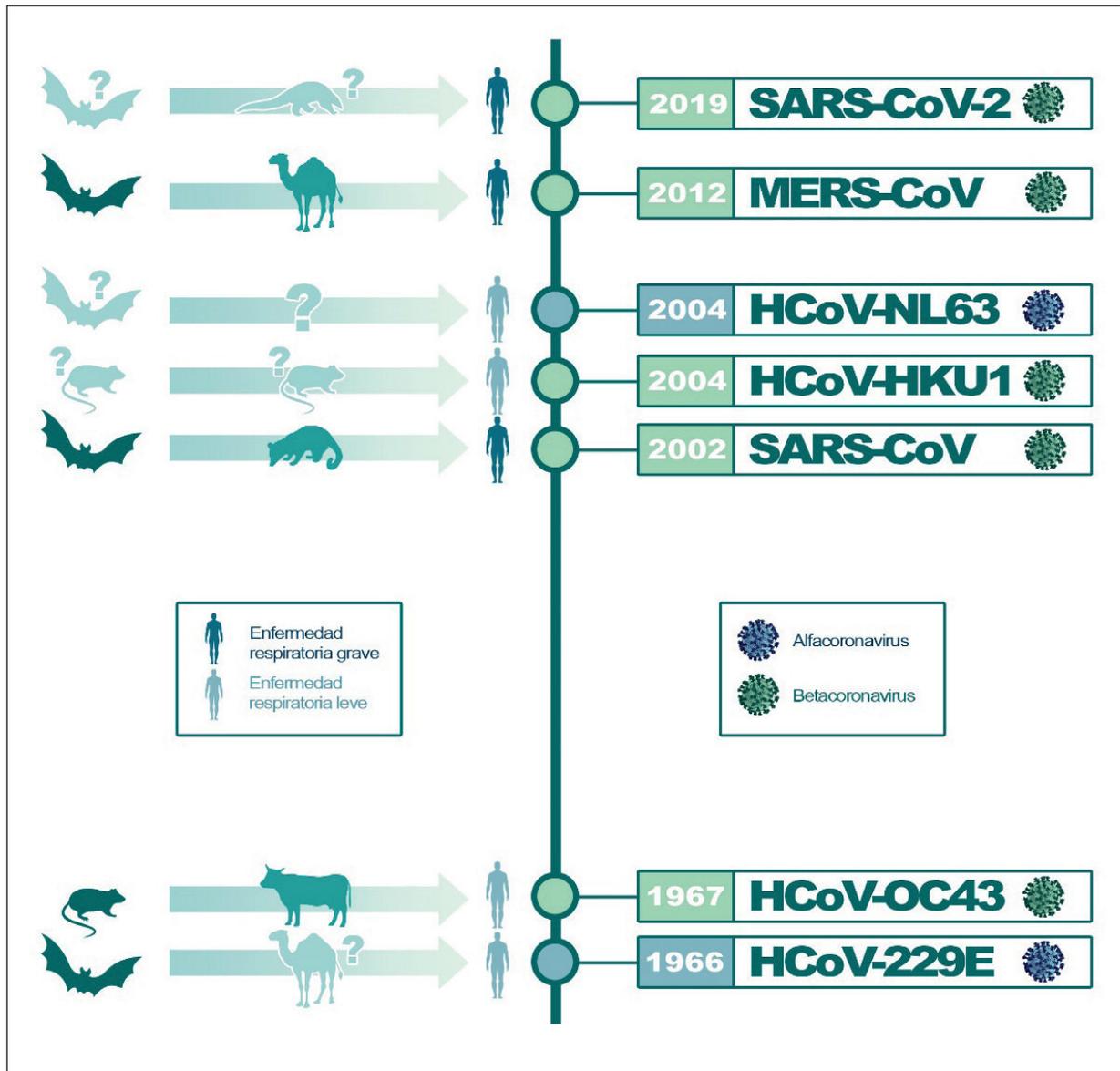
HCoV de baja patogenicidad.

Además de los conocidos y temidos HCoV altamente patógenos (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2), se han descrito otros cuatro (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1), que presentan normalmente una baja patogenicidad, habiéndose estudiado su origen zoonótico. Así, la evidencia filogenética indica que tanto el HCoV-NL63 como el HCoV-229E podrían haberse originado a partir de los coronavirus de murciélago, mientras que los virus HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 se han encon-

trado relacionado con los roedores. Se ha descrito que un coronavirus quiróptero denominado ARCoV.2 (*Appalachian Ridge CoV*), detectado en murciélagos tricolor de América del Norte, muestra una estrecha relación genética con el HCoV-NL63. Por otro lado, el HCoV-229E se ha relacionado genéticamente con otro coronavirus de murciélago denominado Hippiosideros/Ghana Kwam/19/2008, que se detectó en Ghana, sospechándose también que los camélidos eran su hospedador intermediario (Figura 8).

Estos cuatro HCoV que causan síntomas leves se han adaptado bien a los seres humanos, aunque desde otra perspectiva, también podría ser cierto que los humanos se han adaptado bien a estos cuatro HCoV. En otras palabras, ambos podrían ser los supervivientes de antiguas pandemias de HCoV. Para que esto suceda, los HCoV tienen que replicarse en humanos en la medida suficiente para permitir la acumulación de mutaciones adaptativas que contrarresten los factores de restricción del hospedador. En este sentido, cuanto más persista el brote de SARS-CoV-2 y a más personas infecte, mayor será la probabilidad de que se adapte completamente a los humanos. Si se adapta bien, su transmisión en humanos sería difícil de detener mediante cuarentena u otras medidas de control de la infección. Los cuatro HCoV menos letales circulan en poblaciones humanas provocando cuadros respiratorios de vías altas leves (resfriado común) en sujetos inmunocompetentes. Estos virus no necesitan un reservorio animal. Por el contrario, el SARS-CoV y el MERS-CoV altamente patógenos no se han adaptado bien a los humanos y su transmisión dentro de estos no puede sostenerse. Necesitan mantener y propagarse en sus

Figura 8. Coronavirus humanos. Cronología, hospedador intermediario y hospedador natural.



Fuente: Perez-Sancho M., Cruz F., Briones V., Alvarez J., Gonzalez S., Goyache J. y Dominguez L.. Coronavirus: el salto interespecie como mecanismo de diseminación. Profesión Veterinaria, 2020.

reservorios zoonóticos y buscar la oportunidad de propagarse a objetivos humanos susceptibles, posiblemente a través de uno o más hospedadores intermediarios y amplificadores. El SARS-CoV-2 tiene características similares tanto al SARS-CoV y MERS-CoV como a los cuatro HCoV descritos que producen infecciones adquiridas en la comunidad. Por el momento el SARS-CoV-2 es altamente transmisible, como estos HCoV adquiridos en la comunidad, y más virulento que estos, aunque afortunadamen-

te menos virulento que el SARS-CoV y el MERS-CoV. Queda por ver si se adaptará completamente a los humanos y quedará como un virus estacional circulante sin necesidad de un reservorio u hospedador intermediario.

SARS-CoV

En relación a su origen, los estudios epidemiológicos realizados revelaron que el caso índice de SARS-CoV tenía un historial de contacto con animales de caza. Es-

tudios posteriores de seroprevalencia indicaron que los comerciantes de animales tenían una mayor prevalencia de IgG anti-SARS-CoV en comparación con la población general. Las civetas de palma enmascaradas (*Paguma larvata*) y un perro mapache en los mercados de animales vivos se identificaron por primera vez como portadores de virus similares o casi idénticos al SARS-CoV. Esto fue apoyado de forma indirecta por el hecho de que después de eliminar a todas las civetas de los mercados chinos, no se

declararon más casos SARS-CoV en esas localidades. También sabemos que las civetas de palma enmascaradas silvestres y de granjas, sin exposición previa a determinados ambientes como los mercados de animales vivos, fueron en gran medida negativas para el SARS-CoV, lo que sugiere que estos animales solo pueden servir como hospedador amplificador intermedio, pero no como hospedador natural y reservorio del SARS-CoV. En particular, dado que el 80% de los diferentes animales en los mercados de Guangzhou tienen anticuerpos anti-SARS-CoV, no se puede excluir la posibilidad de que múltiples especies de pequeños mamíferos también sirvan como hospedadores amplificadores intermedios de este virus. Los estudios posteriores basados en la búsqueda del hospedador animal natural del SARS-CoV, revelaron un coronavirus quiróptero estrechamente relacionado, denominado *Rhinolophus-CoV-HKU3* (*SARSr-Rh-BatCoV HKU3*), que existe en los murciélagos de herradura chinos. Estos murciélagos son positivos para anticuerpos anti-SARS-CoV y presentan secuencias del genoma de *SARSr-Rh-BatCoV HKU3*. Este y otros coronavirus de murciélagos comparan entre el 88-92% de homología de secuencia de nucleótidos con el SARS-CoV. También se han identificado varios coronavirus similares al SARS-CoV (SL-CoV) en murciélagos, pero ninguno, excepto uno designado *WIV1*, puede aislarse como virus infeccioso. Curiosamente, los sueros de pacientes convalescentes con SARS-CoV fueron capaces de neutralizar el *WIV1*. Hasta ahora, este virus *WIV1* representa el ancestro más estrechamente relacionado del SARS-CoV en murciélagos, compartiendo una homología de secuencia de nucleótidos

“

Aunque quedan muchas dudas acerca de su origen, reservorio animal, hospedador intermediario y otras más, de lo que estamos seguros es de que no existe la más mínima evidencia de que el SARS-CoV-2 haya sido una «creación humana»

”

del 95%. A pesar de la alta homología entre estos dos virus, generalmente se cree que *WIV1* no es el virus parental inmediato del SARS-CoV. Estos estudios sentaron las bases para el nuevo concepto de que los murciélagos albergan patógenos humanos emergentes.

MERS-CoV

Los estudios filogenéticos agrupan a MERS-CoV en el mismo grupo que *bat CoV-HKU4* y *bat CoV-HKU5*. *Bat CoV-HKU4* y MERS-CoV utilizan el mismo receptor para la entrada del virus en las células del hospedador: la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). El virus MERS-CoV y el coronavirus más «cercano» genéticamente (el *bat CoV-HKU25*), comparten sólo un 87% de homología de secuencia de nucleótidos, lo que implica que los murciélagos podrían no ser el reservorio inmediato del MERS-CoV. Por otra parte, estudios realizados en Oriente Medio han demostrado que los dromedarios son seropositivos para anticuerpos neutralizantes específicos de MERS-CoV, al igual que los camellos de origen Oriente Medio en varios países africanos. Además, se aislaron MERS-CoV infecciosos, idénticos al virus encontrado en humanos, a partir de hisopos nasales de dromedarios, lo que indica que los camellos sirven como reservorios auténticos del MERS-CoV.

Los camellos infectados transmiten virus no solo a través de la vía respiratoria sino también a través de la vía fecal-oral. Muchos casos confirmados de MERS no tienen antecedentes de contacto con camellos antes de la aparición de los síntomas, lo que habla en favor de la transmisión de persona a persona, o a través de otras rutas desconocidas que involucran especies animales no reconocidas que albergan el MERS-CoV.

SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 comparte una homología de nucleótidos del 96,2% con el *bat-CoV-RaTG13* aislado de murciélagos *Rhinolophus affinis*. Otro coronavirus, el *RmYN02*, descubierto recientemente en murciélagos de la especie *Rhinolophus malayanus*, estudiado en la provincia de Yunnan, muestra una homología del 93,3% con el SARS-CoV-2. Como en los casos del SARS-CoV y MERS-CoV, la divergencia de secuencia entre SARS-CoV-2 y *bat-CoV-RaTG13* es demasiado grande para establecer una relación «parental». Esto quiere decir que es posible que los murciélagos no sean los hospedadores reservorios inmediatos del SARS-CoV-2 a menos que en el futuro se encuentren coronavirus de murciélagos casi idénticos. Presumiblemente, los hospedadores intermediarios del SARS-CoV-2

deberían estar entre las especies de vida silvestre que se venden y matan en el mercado mayorista de mariscos de Huanan, lugar donde se describieron los primeros casos de COVID-19, lo que indica una probable transmisión de animal a humano. Varios estudios recientes basados en la secuenciación metagenómica han sugerido que un grupo de pequeños mamíferos en peligro de extinción conocidos como **pangolines** (*Manis javanica*) también podrían albergar *Betacoronavirus* ancestrales relacionados con el SARS-CoV-2. El coronavirus encontrado en pangolines presenta **dos sublinajes** llamados *Guangdong* y *Guangxi*. El primero de ellos presenta una homología del 92,4% con el SARS-CoV-2, mientras que el segundo solo un 85,5%. Estos coronavirus del pangolín están también estrechamente relacionados con el *bat-CoV-RaTG13*, mostrando un 90% de identidad a nivel de secuencia de nucleótidos. No se puede excluir la posibilidad de que el pangolín sea uno de los hospedadores intermediarios del SARS-CoV-2, sin embargo actualmente no hay evidencia que apoye un origen directo de este virus en esta especie animal, debido al alto grado de divergencia de secuencia entre el SARS-CoV-2 y los descritos en el pangolín. Por si esto fuese poco, la distancia entre el SARS-CoV-2 y el *bat-CoV-RaTG13* es incluso más corta que entre el SARS-CoV-2 y los mencionados coronavirus relacionados con el SARS-CoV-2 del pangolín, cosa que apoya aún más el que es poco probable el origen directo del SARS-CoV-2 en este animal. A fecha de hoy no se ha establecido la vía evolutiva del SARS-CoV-2 en murciélagos, pangolines y otras especies mamíferas. Sí que se ha descrito que estos tres virus (*Betacoronavirus* relacionados con

el SARS-CoV-2 del pangolín, SARS-CoV-2 y *bat-CoV-RaTG13*), son los que presentan una mayor homología de secuencia de todo el genoma.

LA AMENAZA DE EMERGENCIA DE NUEVOS CORONAVIRUS HUMANOS (HCoV)

La **amplia diversidad de coronavirus en murciélagos** ofrece enormes oportunidades para la emergencia de nuevos HCoV. En este sentido, estos coronavirus quirópteros sirven como acervo genético de los HCoV, constituyéndose en una importante «reserva viral» para la aparición de nuevos coronavirus que sean capaces de infectar a humanos. Tanto sus tasas de mutación como su alta capacidad de recombinación genética impulsan la evolución de estos virus y su posible salto entre especies. Tanto la adquisición como la pérdida de genes de codificación proteica tienen el potencial de modificar drásticamente los fenotipos virales. Entre las proteínas accesorias del SARS-CoV, se ha pensado que ORF8 es importante en la adaptación a los seres humanos, ya que se aislaron virus de murciélago relacionados con el SARS-CoV, que codificaban proteínas ORF8 divergentes sin capacidad de adaptación a infectar células humanas. En este mismo virus de murciélago relacionado con el SARS-CoV se encontraron deleciones de 29 nucleótidos características del SARS-CoV de cepas aisladas al comienzo de la epidemia humana de 2002-2003. Esta deleción divide a ORF8 en ORF8a y ORF8b y se cree que es una mutación adaptativa que promueve el cambio de hospedadores. Asimismo, se ha demostrado que la epidemia MERS-CoV surge a partir de eventos de recombinación entre diferentes linajes, lo que ocurrió en dromedarios

en Arabia Saudita. También la propia presión del sistema inmunitario del hospedador puede hacer que se den cambios en los genomas virales. Un ejemplo de este efecto de presión inmunológica es la pérdida de un ORF4 en la cepa prototipo de HCoV-229E. Por último, pero no menos importante, es que la evolución de los nuevos HCoV también está impulsada por la presión de selección en sus reservorios. Parece que los murciélagos están bien adaptados a los coronavirus anatómica y fisiológicamente. Así, el bajo grado de respuesta proinflamatoria que experimentan los murciélagos frente a los coronavirus reduce eficazmente la patología desencadenada por estos, haciendo que estos animales no muestren apenas sintomatología asociada a la infección y por supuesto mortalidad asociada a la misma. Es por ello por lo que los CoV no son patógenos o causan síntomas leves en sus reservorios, ya sean estos murciélagos o camellos. El bajo nivel de respuesta frente a la infección por parte de estos animales hace que el virus se replique de forma importante sin provocar una fuerte respuesta inmunitaria. Esto podría explicar el «gran misterio» del porqué de la existencia de portadores asintomáticos y qué es verdaderamente lo que causa la gravedad de la infección humana. Como ya sabemos, los cuadros graves producidos por estos virus se deben fundamentalmente a la hiperactivación de la respuesta inmunitaria con el desarrollo de la tan ya conocida «tormenta de citocinas». Tanto es así, que actualmente se establecen parámetros inmunológicos (como por ejemplo la medición de los niveles de interleucina-6, entre otros), que son capaces de establecer un pronóstico de mayor o menor gravedad. Por el contrario, en los portadores asintomáticos esta respuesta inmu-

nitaria se desarrolla bajo un estricto control de la inflamación mientras el virus lleva a cabo su replicación, siendo sobre todo la respuesta de inmunidad innata, con la producción de interferón de tipo I, la que controla la replicación y diseminación viral en primer término, pudiendo llegar a aclarar la infección de forma rápida. Esta respuesta basada en la producción de interferón es particularmente potente en los murciélagos. Además, la actividad de las células Natural Killer en murciélagos se encuentra suprimida frente a estas infecciones. Esto hace que su capacidad de reservorio principal sea muy elevada. Por otra parte, el alto nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS) generado por la alta actividad metabólica de los murciélagos puede suprimir la replicación de virus en general y de los coronavirus en particular, afectando en estos últimos la capacidad de la enzima exoribonucleasa, proporcionando así la presión de selección para la generación de cepas de virus altamente patógenas cuando se introducen en un

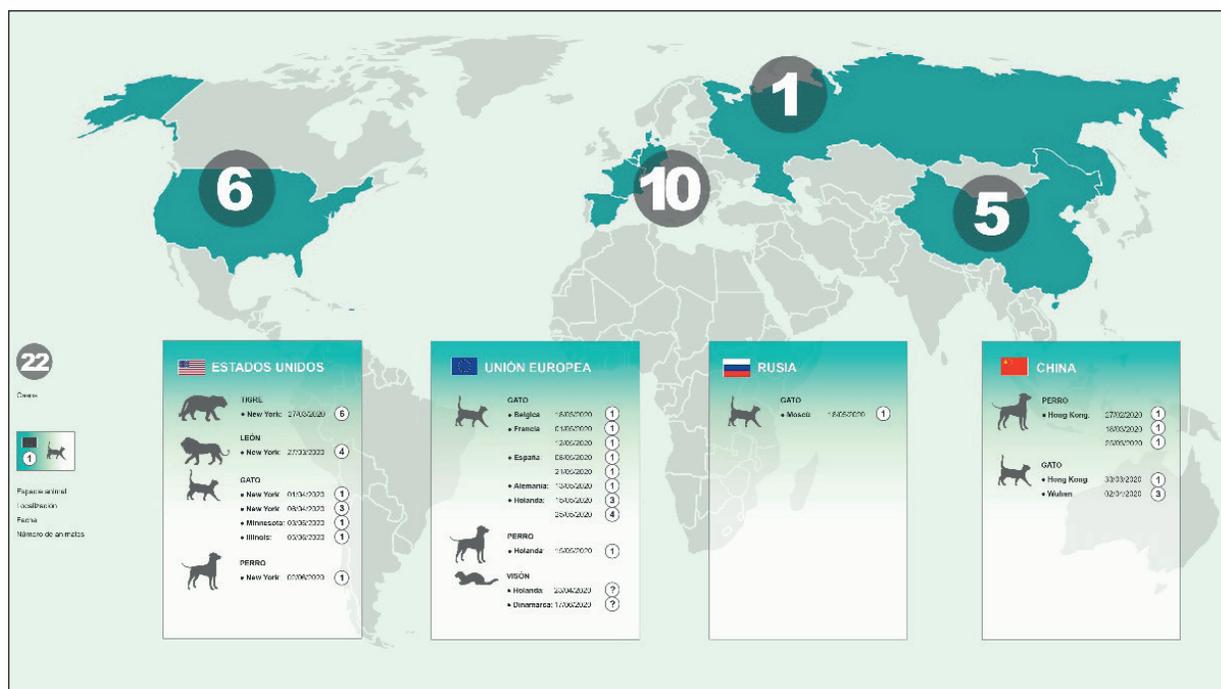
nuevo anfitrión. Las cepas de CoV más patógenas también podrían evolucionar por recombinación, lo que llevaría a la adquisición de nuevas proteínas o características proteicas para su adaptación al hospedador. Visto así no es casualidad que hayan surgido tres nuevos HCoV en las últimas dos décadas.

El surgimiento del SARS-CoV-2 sigue el mismo patrón general que siguieron otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV. Aunque quedan muchas dudas acerca de su origen, reservorio animal, hospedador intermediario y otras más, de lo que estamos seguros es de que no existe la más mínima evidencia de que el SARS-CoV-2 haya sido una «creación humana», liberado a la población ya sea de forma accidental o deliberada en un acto de bioterrorismo internacional.

En el momento que se escribe este artículo, ha saltado la noticia de que casi 400 casos de COVID-19 en humanos podrían estar vinculados a visones enfermos en granjas peleteras de Dinamarca (Figura 9).

Esto nos sugiere que la transmisión de visones a humanos y viceversa es más común de lo que se pensaba. Las autoridades danesas han decretado el sacrificio de 17 millones de visones de las casi 1200 granjas peleteras del país como medida cautelar. La decisión se ha tomado a raíz de los hallazgos que sugieren que la cepa del virus que circulaba entre visones y humanos podría haber mutado lo suficiente para afectar a la eficacia de las futuras vacunas, de ahí la necesidad de tomar medidas inmediatas. Dinamarca informó de que había descubierto visones enfermos en sus granjas peleteras en junio, pero en aquel momento parecía que los trabajadores humanos eran los que transmitían el virus a los visones. Los visones podrían ser más susceptibles al SARS-CoV-2 que otros animales debido a una combinación de factores genéticos y ambientales. Los visones de granjas no presentan mucha diversidad genética, lo que puede favorecer la transmisión y la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Asimismo,

Figura 9. Focos de coronavirus declarados en animales domésticos, de zoológico y producción.



Fuente: Perez-Sancho M., Cruz F., Briones V., Alvarez J., Gonzalez S., Goyache J. y Dominguez L.. Coronavirus: el salto interespecie como mecanismo de diseminación. Profesión Veterinaria, 2020.

los visones de las granjas suelen vivir en densidades relativamente altas, lo que favorece la propagación del virus. El virus transmitido a los visones por humanos se ha adaptado a infectar a estos animales habiendo experimentado cuatro mutaciones. A este virus se le conoce como variante 5, pues se han detectado otras cuatro versiones del coronavirus que también circulaban entre visones. Esta nueva variante 5 ha vuelto a saltar a humanos,

probablemente trabajadores de las granjas. Las mutaciones de esta variante 5 afectan sobre todo a la proteína S, que es esencial para que el SARS-CoV-2 pueda infectar, siendo también la diana de muchas de las vacunas que están en desarrollo. Aunque la posibilidad de que estos cambios puedan disminuir la efectividad de las vacunas es remota, un estudio realizado por el Instituto Serológico de Dinamarca ha concluido que los anticuerpos neutrali-

zantes procedente de humanos que han pasado la infección no neutralizan tanto a esta nueva variante 5 como lo hace frente a «cepas convencionales». Por el momento no disponemos de más detalles, aunque no hay datos que indiquen que esta variante 5 sea presente mayor infecciosidad ni virulencia.

En definitiva, los coronavirus y su relación con los animales y los humanos no dejan de sorprendernos... **Y LO QUE NOS QUEDA.** 

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005; 69: 635-64.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24: 490-502.
- 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.
- Hu B, Ge X, Wang LF, Shi Z. Bat origin of human coronaviruses. *Virology.* 2015;12: 221.
- 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.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 181-92.
- Bucknall RA, King LM, Kapikian AZ, Chanock RM. Studies with human coronaviruses. II. Some properties of strains 229E and OC43. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1972; 139: 722-7. *Int. J. Biol. Sci.* 2020, Vol. 16
- Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, Huang Y, Poon RW, Chu CM, et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1-associated community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2005; 192: 1898-907.
- Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20: 660-94.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1814-20.
- Hilgenfeld R, Peiris M. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res.* 2013; 100: 286-95.
- Gao H, Yao H, Yang S, Li L. From SARS to MERS: evidence and speculation. *Front Med.* 2016; 10: 377-82.
- Cunningham CH, Stuart HO. Cultivation of the virus of infectious bronchitis of chickens in embryonated chicken eggs. *Am J Vet Res.* 1947; 8: 209-12.
- Lee KM, Moro M, Baker JA. Transmissible gastroenteritis in pigs. *Am J Vet Res.* 1954; 15: 364-72.
- Evermann JF, Baumgartener L, Ott RL, Davis EV, McKeirnan AJ. Characterization of a feline infectious peritonitis virus isolate. *Vet Pathol.* 1981; 18: 256-65.
- Binn LN, Lazar EC, Keenan KP, Huxsoll DL, Marchwicki RH, Strano AJ. Recovery and characterization of a coronavirus from military dogs with diarrhea. *Proc Annu Meet U S Anim Health Assoc.* 1974: 359-66.
- To KK, Hung IF, Chan JF, Yuen KY. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J Thorac Dis.* 2013; 5 Suppl 2: S103-8.
- Coleman CM, Frieman MB. Emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS Pathog.* 2013; 9: e1003595.
- 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.
- Centers for Disease C, Prevention. Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders--Guangdong Province, China, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52: 986-7.
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003; 302: 276-8.
- Poon LL, Chu DK, Chan KH, Wong OK, Ellis TM, Leung YH, et al. Identification of a novel coronavirus in bats. *J Virol.* 2005; 79: 2001-9.
- Tu C, Crameri G, Kong X, Chen J, Sun Y, Yu M, et al. Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 2244-8.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 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: 14040-5.
- 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: 676-9.
- Lau SKP, Zhang L, Luk HKH, Xiong L, Peng X, Li KSM, et al. Receptor Usage of a Novel Bat Lineage C Betacoronavirus Reveals Evolution of Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Spike Proteins for Human Dipeptidyl Peptidase 4 Binding. *J Infect Dis*. 2018; 218: 197-207.
- Luo CM, Wang N, Yang XL, Liu HZ, Zhang W, Li B, et al. Discovery of Novel Bat Coronaviruses in South China That Use the Same Receptor as Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*. 2018; 92.
- Reusken CB, Haagmans BL, Muller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 859-66.
- Lam T, Shum M, Zhu H, Tong Y, Ni X, Liao Y, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *BIORXIV*. 2020; doi: 10.1101/2020.02.13.945485
- Liu P, Chen W, Chen JP. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*. 2019;11.
- Hon CC, Lam TY, Shi ZL, Drummond AJ, Yip CW, Zeng F, et al. Evidence of the recombinant origin of a bat severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus and its implications on the direct ancestor of SARS coronavirus. *J Virol*. 2008; 82: 1819-26.
- Huynh J, Li S, Yount B, Smith A, Sturges L, Olsen JC, et al. Evidence supporting a zoonotic origin of human coronavirus strain NL63. *J Virol*. 2012;86: 12816-25.
- Corman VM, Baldwin HJ, Tatenos AF, Zerbini RM, Annan A, Owusu M, et al. Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. *J Virol*. 2015; 89: 11858-70.
- Tao Y, Shi M, Chommanard C, Queen K, Zhang J, Markotter W, et al. Surveillance of Bat Coronaviruses in Kenya Identifies Relatives of Human Coronaviruses NL63 and 229E and Their Recombination History. *J Virol*. 2017;91.
- Sabir JS, Lam TT, Ahmed MM, Li L, Shen Y, Abo-Aba SE, et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science*. 2016; 351: 81-4.
- Woo PC, Lau SK, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009; 234: 1117-27.
- Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol*. 2018; 16: e3000003.
- Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol*. 2017; 25: 35-48.
- Bolles M, Donaldson E, Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. *Curr Opin Virol*. 2011; 1: 624-34.
- Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol*. 2010; 84: 3134-46.
- Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pohlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 7988-93.
- Crossley BM, Mock RE, Callison SA, Hietala SK. Identification and characterization of a novel alpaca respiratory coronavirus most closely related to the human coronavirus 229E. *Viruses*. 2012; 4: 3689-700.
- Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19: 531-45.
- Zhang G, Cowled C, Shi Z, Huang Z, Bishop-Lilly KA, Fang X, et al. Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity. *Science*. 2013; 339: 456-60.
- Menachery VD, Graham RL, Baric RS. Jumping species—a mechanism for coronavirus persistence and survival. *Curr Opin Virol*. 2017; 23: 1-7.
- Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, Tan CW, Lim BL, Luko K, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol*. 2019; 4: 789-99.
- Lau and Chan. Coronaviruses: emerging and re-emerging pathogens in humans and animals. *Virology Journal*. 2015; 12:209.
- Doma ska-Blicharz K, Wo niakowski G, Konopka B, et al. Animal Coronaviruses in the Light of COVID-19. *J Vet Res*. 2020; 64(3):333-345.
- Poudel U, Subedi D, Pantha S, Dhakal S. *Open Veterinary Journal*, (2020), Vol. 10(3): 239–251.
- Brownlie J, Sibley D. What can animal coronaviruses tell us about emerging human coronaviruses? *Vet Record* April 2020:18/25.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Oct 6]. *Nat Rev Microbiol*. 2020;1-14.