

COLABORACIÓN ESPECIALRecibido: 8 de junio de 2020
Aceptado: 6 de septiembre de 2020
Publicado: 30 de septiembre de 2020**TEORÍAS DEL ORIGEN DEL SARS-COV-2,
CLAVES E INCÓGNITAS DE UNA ENFERMEDAD EMERGENTE****Rosa M. Estévez Reboredo (1)**(1) Área de Análisis de Datos de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Madrid. España.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5241-9725>.

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

En el contexto de la actual pandemia puede resultar de especial interés el esclarecimiento de importantes aspectos relativos al origen del nuevo virus SARS-CoV-2 e identificar los mecanismos que han permitido a este agente zoonótico atravesar la barrera especie y colonizar al nuevo hospedador humano de un modo tan eficaz, objetivos ambos de este trabajo. Dudas cuya respuesta puede ser reveladora a la hora de entender ciertos aspectos patológicos y epidemiológicos del nuevo agente, facilitar la toma de decisiones e identificar posibles brotes.

Las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha permiten establecer al murciélago como el huésped origen, valorar la posible presencia de un hospedador intermedio, todavía desconocido, y fijar la teoría de la selección natural como la más probable. Aun así, es pronto para determinar si las mutaciones que incrementaron la virulencia del virus o permitieron la inclusión de cadenas proteicas implicadas en el reconocimiento del receptor humano se produjeron antes o después de haber atravesado la barrera especie.

Son necesarios estudios adicionales que ayuden a resolver éstas y otras incógnitas e insistir en la necesidad de aplicar a nivel mundial estrategias *One Health* para facilitar una gestión integrada de la salud humana, en coordinación con la sanidad animal, y prevenir así posibles eventos emergentes futuros.

Palabras clave: Zoonosis, SARS-CoV-2, Enfermedad emergente, *Una-Salud*.

ABSTRACT**Origin of SARS-CoV-2 theories, keys and unknowns of an emerged disease**

In the midst of the SARS-CoV-2 public-health pandemic emergency, it is important to understand its zoonotic origin and how an animal virus finally infects humans. Identifying the circumstances in which a virus jumps species boundaries to infect humans so productively is objective of this work and will help us to determine the epidemiology and pathogenesis of this agent.

Nowadays, it is known that bats serve as reservoir hosts for virus progenitor, but determine the possibility of a potential intermediate host of SARS-CoV-2 is still a challenge. Scientific investigations establish the natural selection theory as the most probable (natural selection in an animal host before zoonotic transfer or acquired mutations in humans following crossing species barrier). It is necessary to find out how SARS-CoV-2 emerged, its rapidly spreads within a community and the optimal context in which this virus binds to human receptor.

One Health is a multisectoral, collaborative and transdisciplinary approach which allows a cooperative working between animal and human health that will help us to introduce some possible control measures that might reduce the spread of the virus; improving sanitary management, identifying new outbreaks and preventing future zoonotic and pandemic events.

Key words: Zoonosis, SARS-CoV-2, Newly emerged disease, One-Health.

Correspondencia:
Rosa M. Estévez Reboredo
Área de Análisis de Datos de Vigilancia Epidemiológica.
Centro Nacional de Epidemiología (CNE)
Instituto de Salud Carlos III
Avda. Monforte de Lemos, 5
28019 Madrid, España
rm.estevez@isciii.es

Cita sugerida: Estévez Reboredo RM. Teorías del origen del SARS-CoV-2, claves e incógnitas de una enfermedad emergente. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 30 de septiembre e202009116.

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de la actual pandemia, muchos profesionales sanitarios continúan desarrollando un trabajo heroico para el mantenimiento de nuestra salud, pero también es importante arrojar un poco de luz sobre ciertas cuestiones científicas que pueden ser cruciales a la hora de combatir la pandemia de un modo más eficaz, como el esclarecimiento del origen del agente.

La situación que se está viviendo parece corroborar que nos encontramos ante una enfermedad emergente que no solo va a cambiar hábitos de vida y políticas sanitarias o de vigilancia epidemiológica, sino que va a permitir revisar estrategias para ensalzar el concepto de “Una Salud”, haciendo visible el trabajo de muchas profesiones muy implicadas en la protección de la salud de la población.

Es bien conocido que el 75% de las nuevas patologías infecciosas que afectan al ser humano tienen origen animal^(1,2) y que la emergencia de enfermedades^(3,4) constituye una de las grandes amenazas de la humanidad en un mundo globalizado^(5,6). La actual pandemia no es una excepción sino la evidencia de que es imprescindible prestar más atención a las zoonosis y a la sanidad animal en un contexto de esfuerzo multidisciplinar⁽⁷⁾. Principalmente, después de haber podido comprobar que los patógenos encuentran mecanismos de evolución eficaces para su supervivencia y habiéndose demostrado que las estrategias de prevención o de manejo de patologías de poblaciones pueden ser herramientas de gran utilidad en estas circunstancias.

CONOCIENDO AL NUEVO CORONAVIRUS SARS-COV-2

Los coronavirus son viejos conocidos de la profesión veterinaria. En su mayoría, se trata de agentes que se asocian a sintomatología

respiratoria o gastroentérica, en general leve^(8,9,10,11,12,13). Afectan a múltiples especies^(10,12,13,14) y tan solo una minoría ha conseguido atravesar la barrera especie y afectar al ser humano⁽¹⁵⁾. En el caso del nuevo agente SARS-CoV-2, se trata del séptimo coronavirus que infecta a las personas^(15,16) y parece ser un patógeno que, gracias a la evolución natural, ha conseguido adaptarse a nuestra especie e incrementar su virulencia, siendo mucho más transmisible que sus predecesores patógenos, el virus productor del Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV) y el agente productor del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)⁽²⁾.

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente al orden Nidovirales, familia *Coronaviridae*^(12,13), que ha evolucionado a partir de otros Betacoronavirus^(15,17,18), género constituido por varios representantes (en este caso un sarbecovirus)^(19,20), con los que el actual agente muestra diferentes grados de similitud genética.

Se trata de un virus ARN compuesto por 29.903 nucleótidos^(21,22,18) y una estructura formada por diferentes proteínas^(14,23) (de membrana, la nucleocápside, una glucoproteína estructural, la proteína matriz, una posible hemaglutinina-esterasa y otra serie de proteínas accesorias imprescindibles para la replicación)⁽¹³⁾.

ANALIZANDO SIMILITUDES

La estructura molecular de las proteínas del nuevo virus, en concreto la composición aminoácida de la glucoproteína estructural o espiga (S), es clave en la capacidad infectiva del virus, ya que está íntimamente relacionada con el “dominio de unión al receptor” o “región RBD”^(17,24,25), cadena proteica encargada del reconocimiento de los receptores celulares del huésped que, en este caso, se ha determinado que es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)^(13,25).

Tras varios estudios comparativos se ha observado que se trata del mismo receptor (RBD) que utiliza el SARS-CoV⁽²⁵⁾, con algunas diferencias moleculares, siendo, por tanto, esta región imprescindible a la hora de categorizar el rango de especies a las que puede infectar el nuevo virus (especificidad de hospedador)^(13,14). A su vez, se ha descrito como la parte más variable del genoma del nuevo virus⁽¹⁶⁾ y la que posee mayor capacidad de mutación, lo que justifica la facilidad para traspasar la barrera especie⁽¹³⁾ y apoya la teoría de la evolución natural del SARS-CoV-2.

En un primer momento, se establecieron analogías con algunos coronavirus de otros animales, encontrándose la mayor similitud genética (un 96,2%)⁽²⁵⁾ con Bat-CoV-RaTG13, un virus aislado previamente en el *Rhinolophus affinis* (murciélago herradura) en la provincia de Yunnan (China)⁽²⁵⁾. Aunque ya ha reconocido la comunidad científica que esta especie de murciélago es el huésped origen del SARS-CoV-2⁽²⁰⁾ (al igual que los otros dos coronavirus que ya habían afectado a la humanidad en las dos últimas décadas)^(19,24,26,27), las diferencias en la región RBD entre los virus aislados del murciélago pueden imposibilitar o dificultar la transmisión directa desde este hospedador al ser humano^(19,28,29).

La identificación de una posible especie que actúe, en este caso, como eslabón intermedio es todavía una incógnita^(23,30), pero resulta de vital importancia^(11,31) para entender aspectos patológicos y epidemiológicos del nuevo agente^(28,32). De hecho, se están desarrollando estudios *in vivo* en varias especies⁽³¹⁾ para separar patrones en el código genético del SARS-CoV-2 que podrían llegar a predecir a qué animales está adaptado el nuevo agente⁽³¹⁾ o qué especies podrían haber actuado como eslabón intermediario.

En la actualidad, las investigaciones clasifican varias especies animales como el posible

huésped intermedio. Por un lado, se han considerado diferentes felinos (gatos o tigres), diversos reptiles (tortugas y serpientes)^(19,23,28,31) y, por otro lado, se continúa pensando, en el pangolín malayo (*Manis javanica*)^(20,28,33), al haberse observado similitudes genéticas entre la región RBD del SARS-CoV-2 y un coronavirus aislado de esta especie^(29,34) y, fundamentalmente, valorando la existencia de prácticas ilícitas con estos animales de manera habitual en los mercados chinos^(26,31). Actuaciones que llevan a pensar que el mercado ilegal de especies salvajes utilizadas en la medicina tradicional china⁽²⁶⁾ o el consumo de sus productos⁽²³⁾ crudos posibilita la emergencia de patologías que no llegarían a producirse si se tomasen las mínimas medidas higiénicas y se llevasen a cabo prácticas imprescindibles de inspección veterinaria.

Los últimos estudios bioquímicos comparativos con otros coronavirus ya conocidos (tanto alfacoronavirus como betacoronavirus, que son los que afectan principalmente a mamíferos)^(8,14,23) han permitido determinar que para infectar al ser humano ha sido necesario que el nuevo agente haya mejorado su capacidad de unión al receptor ACE2 humano⁽³⁵⁾ (en este caso, gracias a la inclusión de un lugar de escisión polibásica y la adición de glicanos al oxígeno en la región RBD)⁽¹⁶⁾.

Aún se desconoce la actividad concreta del sitio de escisión polibásica en el nuevo virus pero algunas de las características adquiridas por el agente parecen tener un papel relevante en la infectividad, determinan el rango de hospedadores^(16,36) y se ha observado que permiten a algunos coronavirus de murciélagos infectar directamente células humanas^(16,35,37).

El nuevo virus parece poseer una RBD con alta afinidad por la ACE2 humana y de otras especies con homologías^(25,38) como gatos, tigres, hurones y visones^(8,34,39,40). A pesar de ello, esta interacción con la ACE2 humana no

se considera ideal⁽³⁸⁾ y la secuencia RBD es, en cierto modo, diferente a la que se ha observado en el coronavirus que surgió hace años (SARS-CoV). Por tanto, la afinidad por el receptor del ser humano, probablemente sea resultado de la selección natural en una ACE2 humana o similar^(16,35,41). Las mutaciones que han concluido con la colonización de nuestra especie y, principalmente, las relacionadas con el lugar de anclaje, no podrían haber sido predichas a partir de la información genómica conocida hasta la fecha⁽¹⁸⁾. De hecho, el genoma del SARS-CoV-2 no contiene los restos que dejarían las técnicas de ingeniería genética utilizadas en la actualidad⁽¹⁸⁾, ni deriva de un esqueleto vírico utilizado en investigación^(16,42,43), hechos que, probablemente, se hayan utilizado para descartar la teoría de la liberación intencionada por parte de un laboratorio microbiológico.

El hallazgo de similitudes genéticas con otros coronavirus de especies salvajes⁽²⁷⁾ no solo apoya la teoría de la adquisición de características de patogenicidad por mutación o modificaciones naturales que faciliten la unión de la región RBD^(24,25) con la célula del nuevo hospedador, sino que permite establecer, básicamente, dos teorías del origen de la pandemia y descartar la más controvertida^(18,43).

TEORÍAS DEL ORIGEN DEL SARS-COV-2

Tras varias semanas de incertidumbre, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó a principios de mayo el origen zoonótico del virus SARS-CoV-2 y esto implica que, actualmente, se mantengan dos posibles alternativas de evolución/selección natural vírica que contradicen las informaciones sensacionalistas y conspiratorias, en las que se apuntaba al origen intencionado del virus en un laboratorio cercano a Wuhan (China)⁽¹⁸⁾, incluso “elaborado” utilizando secuencias del virus del sida (VIH)^(18,43). Aun así, la comunidad

científica parece estar de acuerdo en la necesidad de esclarecer importantes incógnitas sobre la transmisión al ser humano⁽³²⁾ que pueden resultar claves a la hora de prevenir o gestionar posibles eventos pandémicos futuros^(28,44), tomar determinadas decisiones⁽⁴⁵⁾, o establecer estrategias para la gestión de la crisis sanitaria⁽²⁰⁾ o de posibles nuevas oleadas del virus⁽²⁸⁾.

Teorías planteadas en la actualidad:

Selección natural en un hospedador animal previa a la transferencia zoonótica. Como ya se ha indicado previamente, de todos los virus estudiados, el Bat-CoV-RaTG13 del murciélago presenta el genoma más parecido al SARS-CoV-2^(25,35,38), salvo diferencias significativas en la región RBD que, con mucha probabilidad, impiden una unión eficiente con el receptor humano^(16,20,28,38).

Hasta la fecha, ninguno de los betacoronavirus muestreados en otras especies animales, del propio pangolín o del murciélago, presentan los sitios de escisión polibásica (sí presentes en el actual virus). Por ello se piensa que disponer de un lugar de unión adecuado podría ser el claro resultado de la selección natural en otra especie intermedia desconocida⁽²⁸⁾ que haya optimizando la capacidad del virus para adherirse a la ACE2 humana⁽¹⁶⁾. Es por ello que, en la actualidad, se mantienen investigaciones paralelas que pretenden hallar en coronavirus de otros animales regiones RBD similares a la del actual virus que nos permitan resolver esta duda.

La selección genética en una o varias especies antes de traspasar la barrera especie al humano se contempla como de una de las teorías con mayor peso, apoyada por el conocimiento previo de que este tipo de virus poseen dos maneras fundamentales de evolución genómica: la deriva o selección mediante mutaciones y el intercambio genético entre virus por recombinación^(17,46). Éstas otorgan a los agentes tipo SARS

la capacidad de infectar con relativa facilidad nuevas especies^(17,20) o incrementan la probabilidad de hallar, casualmente, en un nuevo hospedador algún coronavirus que pueda, por medio de la recombinación⁽⁴⁶⁾, facilitarles genes relacionados con una mayor virulencia o específicos para codificar un RBD afin a otro nuevo huésped.

Nuevas investigaciones parecen demostrar que el SARS-CoV-2 no es un recombinante reciente, sino que es el resultado de intercambios complejos de material genético y que divergió del Bat-CoV-RaTG13 hace entre cuarenta y setenta años⁽²⁰⁾, lo que, desgraciadamente, evidencia la existencia de coronavirus de murciélagos circulando⁽¹³⁾ entre las especies animales con potencial zoonótico⁽⁴⁵⁾.

Respecto al huésped intermediario que ha actuado en este momento, es necesario resolver todavía algunas incógnitas pero para que un virus precursor adquiera las mutaciones adecuadas en el lugar de anclaje es preciso una especie animal con una codificación de ACE2 similar al humano⁽⁴¹⁾, que facilite el salto de la barrera especie hasta llegar al hombre^(11,47) y, además, este huésped intermedio tendría que estar masivamente infectado para permitir que la selección natural fuese efectiva^(11,16).

Considerando estas premisas, el segundo paso (salto de especie al ser humano) se llevaría a cabo con relativa facilidad, siempre que se produzca en un espacio físico que permita la amplificación del nuevo virus (un lugar en el que se produzca un estrecho contacto entre animales y personas de forma constante). Dado que muchos de los primeros casos confirmados en humanos se vincularon al mercado de mariscos de Wuhan^(19,32) (en el que se ha descrito la carencia de ciertas medidas sanitarias, de seguridad alimentaria o una correcta manipulación animal higiénica), podría haber sido perfectamente posible que existiese

una fuente animal en este lugar que hubiera albergado un coronavirus suficientemente parecido como para haber actuado como el eslabón en la cadena de transferencia; aunque, las autoridades chinas ya descartaron el mercado como posible lugar de origen del nuevo virus el pasado mes de mayo⁽³⁵⁾.

La adaptación previa en una especie animal, antes de colonizar al ser humano, incrementa el riesgo de futuras reapariciones de la pandemia⁽¹⁶⁾, principalmente si se desconoce de qué especie se trata y se continúa manteniendo contacto con esos animales⁽⁴⁸⁾. De hecho, la detección de casos en visones en dos explotaciones holandesas, mantuvo en alerta a las autoridades por si se pudiese establecer un ciclo de transmisión zoonótica mantenida, lo que ha llevado a incrementar las inspecciones en estos recintos.

Selección natural en personas tras haber cruzado la barrera especie. Esta teoría se sustenta considerando ciertas características moleculares del virus. En principio, por la aparente plasticidad observada en la región RBD⁽¹⁷⁾ y, por otro lado, por el gran tamaño de su genoma, lo que facilita que delecciones, inserciones u otras mutaciones puntuales ocurran de un modo relativamente sencillo, facilitando la aparición de variantes virales con características fenotípicas distintas⁽¹⁷⁾. Estas dos características podrían llegar a permitir una unión inicial del virus a un nuevo hospedador y la posterior adaptación a los receptores de la ACE2 de la nueva especie. De esta manera, la adquisición de mutaciones una vez se ha traspasado la barrera especie es muy sencilla⁽¹⁷⁾ y permite a muchos virus mejorar notablemente su capacidad de transmisión en el nuevo huésped o, incluso, incrementar su virulencia.

La teoría sobre el origen del virus considerando la *Hipótesis del paso de los mineros de Mojiang*, basada en la Tesis de Maestría de Li Xu en 2013 “*The analysis of six patients with*

*severe pneumonia caused by unknown virus*⁷⁽³⁵⁾ se sustenta en algunas de estas características y permite explicar cuestiones sobre la adaptación del agente al ser humano de un modo tan eficaz. En ella se detalla la infección en la primavera de 2012 de seis mineros por un agente tipo SARS, con sintomatología muy similar a la provocada por SARS-CoV-2. Las características anatómicas, fisiopatológicas y condiciones laborales de esos mineros pudieron permitir una rápida y perfecta adaptación del agente a las células respiratorias humanas⁽³⁵⁾, de modo que el salto de la barrera especie se podría haber producido hace casi una década con la consiguiente adaptación posterior en el ser humano. Finalmente, Lathman y Wilson⁽³⁵⁾ proponen que el virus se adaptó y mantuvo en las células humanas obtenidas tras tomar muestras a estos mineros, considerando a uno de estos pacientes como el paciente cero de la actual pandemia y, la posible infección accidental en 2019, tras la manipulación de estas muestras⁽³⁵⁾.

Por otro lado, según las estimaciones realizadas, se considera que la transmisión zoonótica y aparición del virus en el ser humano tuvo lugar a finales de noviembre de 2019^(10,32) o principios de diciembre de ese mismo año^(10,49). Este escenario también implica un periodo de tiempo de infección en la especie humana oculto para los sistemas de vigilancia^(24,25,44) en el que, de igual modo, se podrían haber producido las mutaciones responsables de una mayor patogenicidad y virulencia^(18,44) y, la adquisición del lugar de escisión polibásica, imprescindible para el reconocimiento eficaz de la ACE2 humana.

Las investigaciones realizadas hace algunos años con el MERS-CoV evidenciaron que, en aquel momento, se produjeron múltiples casos de transmisión zoonótica desde el dromedario (hospedador intermedio para ese virus) al ser humano^(50,51), lo que generó cadenas cortas de transmisión intraespecie. De esta manera, la patología en humanos fue resultado

de repetidos saltos de la barrera especie, ocasionando infecciones únicas o cadenas de transmisión cortas que se resolvían sin adaptación⁽⁵²⁾. Esta circunstancia solamente se justificaría para el virus SARS-CoV-2 si, tras uno o varios saltos de un huésped intermedio al humano, el nuevo agente hubiera mutado y progresado mediante adaptación posterior en el hombre, concluyendo en una transmisión mantenida intraespecie.

Todos los genomas secuenciados hasta la fecha de SARS-CoV-2 presentan características genómicas específicas y derivan de un ancestro común que también los tenía^(19,35), lo que apoya esta teoría. No obstante, serían precisos estudios serológicos retrospectivos o una nueva evaluación de las muestras humanas recogidas de los primeros casos de Wuhan o, incluso, de los seis mineros de *Mojiang*, estudios que podrían llegar a proporcionar mucha información sobre cómo se produjo inicialmente la propagación en nuestra especie⁽¹⁶⁾.

La posible aceptación de la teoría de adaptación en el ser humano tras la transferencia zoonótica puede ser decisiva, ya que la selección natural una vez se ha atravesado la barrera especie dificulta la reaparición del mismo virus en un futuro, debido a que sería imprescindible que se produjesen mutaciones en las regiones más adecuadas.

La selección vírica a partir de pases en el laboratorio (teoría actualmente descartada por la OMS). La estructura bioquímica del SARS-CoV-2 (principalmente, las características moleculares de la región que facilita su unión a la ACE2 humana) contradice de modo contundente la idea de una manipulación intencionada o una posible fuga de un laboratorio. Aunque es posible la adquisición de algunas de las mutaciones por adaptación en cultivos celulares⁽⁵³⁾, las más relevantes sugieren la participación de un sistema inmune^(16,54,55) y, si no hubiera sido

así, habría sido imprescindible el aislamiento, de forma premeditada, de un virus origen con una grandísima similitud genética y la posterior realización de pases en laboratorio con células cuyos receptores ACE2 presentaran un gran parecido a los del ser humano⁽¹⁶⁾. El hallazgo de coronavirus homólogos en otras especies animales (aparte del pangolín), con regiones RBD similares al SARS-CoV-2, proporcionaría una explicación más plausible de cómo se pudo producir la adquisición del complejo RBD por mutación o recombinación⁽⁵⁰⁾.

CONCLUSIONES

En el actual contexto de una pandemia de grandes dimensiones, y a tenor de los datos confirmados por la OMS, resulta de vital importancia descifrar las circunstancias en las que el SARS-CoV-2 atravesó la barrera especie, averiguar cómo se desarrolló la selección natural y cómo se llegó a establecer la transmisión sostenida en el ser humano.

En la actualidad, las dos teorías planteadas son posibles y abren líneas de investigación que suponen un reto, no carente de importancia, para la salud pública, ya que el modo en el que se haya producido el traspaso de la barrera especie (previo o no a las mutaciones que facilitan la transmisibilidad u otorgan mayor virulencia) puede ser determinante para saber si se producirá un rebrote en el futuro, aparte de facilitar el desarrollo de tratamientos y acciones profilácticas, permitir encontrar un modelo vivo ideal de estudio en el laboratorio o ayudar a prevenir futuros eventos pandémicos.

Es imprescindible, por tanto, entender que la lucha contra las enfermedades emergentes debe llevarse a cabo en un contexto globalizado y multidisciplinar. En este momento, las medidas de control y el mantenimiento de un sistema sanitario integral, coordinado y bien estructurado, como nuestro Sistema de Salud, es capital. Pero

también es de máxima urgencia implementar estrategias mundiales de prevención (tanto en salud humana como en sanidad animal), mejorar las medidas de higiene alimentaria y bioseguridad, y apostar por mejores sistemas de alerta y vigilancia epidemiológica o de respuesta rápida, en un contexto de trabajo colaborativo, organizado y globalizado en todos los aspectos en los que se vean implicados el ecosistema, la sanidad animal y la salud humana mundial.

AGRADECIMIENTOS

A Lucía García San Miguel, del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) (Ministerio de Sanidad); a Rosa Cano Portero, del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación); a María Domínguez Nicolás, del Departamento de Medicamentos Veterinarios, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (Ministerio de Sanidad).

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura (FAO). World Livestock – Changing disease landscapes. 2013; Rome. <http://www.fao.org/3/i3440e/i3440e.pdf>.
2. Fani M, Teimoori A, Ghafari S. Comparison of COVID-2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV infections. *Future Virol.* 2020; May : 10.2217/fvl-2020-0050.
3. Institute of Medicine (US) Committee on Emerging Microbial Threats to Health, Lederberg J, Shope RE, Oaks SC Jr., eds. *Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1992.
4. McCarthy AJ, Shaw MA, Goodman SJ. Pathogen evolution and disease emergence in carnivores. *Proc Biol Sci.* 2007;274(1629):3165-3174.

5. Organización Mundial de Sanidad animal (OIE). Una sola salud. <https://www.oie.int/es/para-los-periodistas/una-sola-salud/>.
6. Bloom DE, Cardarett D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response Frontiers in immunology. *Front Immunol.* 2019; 10: 549.
7. Häslér B, Cornelsen L, Bennani H, Rushton J. A review of the metrics for One Health benefits. *Rev sci tech Off int Epiz.* 2014,33(2),453-464.
8. Kim YI, Kim SG, Kim SM, Kim EH, Park SJ, Yu KM et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe.* 2020; 13;27(5):704-709.
9. Saif LJ. Animal coronaviruses: Lessons for SARS. 2004 En: Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats; Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, et al., editors. *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak: Workshop Summary.* Washington (DC): National Academies Press (US).
10. Decaro N, Martella V, Saif LJ, Buonavoglia C. COVID-19 from veterinary medicine and one health perspectives: What animal coronaviruses have taught us. *Res Vet Sci.* 2020;131:21-23.
11. Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* 2020;26(5):483-495.
12. Holmes K. Coronavirus (Coronaviridae). En: *Enciclopedia de Virología (1999):* 291-298.
13. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439-450.
14. Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020; 40(1): 68–76.
15. Di Mauro G, Scavone C, Concetta R, Rossi F, Capuano A. SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106519.
16. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020; 26:450–452.
17. Leroy EM, Ar-Gouilh M, Brugère-Picoux J. The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *One Health.* 2020;100133. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100133.
18. Briones C, Peretó, J. El origen del coronavirus SARS-CoV-2, a la luz de la evolución, (2020) [citado 21 abril 2020], <https://theconversation.com/el-origen-del-coronavirus-sars-cov-2-a-la-luz-de-la-evolucion-136897>.
19. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas.* 2020 [published online ahead of print, 2020 Apr 5]. *J vacun.* 2020 DOI: 10.1016/j.vacun.2020.03.001.
20. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TT-Y, Perry B, Castoe A et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 March 31] *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015008>.
21. Genbank. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. NCBI Reference Sequence: NC_045512.2.
22. Chan JFW, Kok, KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg microbes infect,* 2020; 9(1): 221-236.
23. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies

- on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
24. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579:265–269.
25. 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, 270–273.
26. Cyranosky D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature.* 2020 [citado 7 febrero 2020] <https://www.nature.com/articles/7d41586-020-000364-2>.
27. Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Res.* 2008;133(1):74-87.
28. Pérez- Sancho M, Briones Dieste V, Rodríguez Ferri EF, Álvarez Sánchez J, Domínguez Rodríguez L. Implicación animal en la aparición de SARS-CoV-2. Revista visavet divulgación. 4 abril disponible en: https://www.visavet.es/es/articulos/COVID-19_SARS-CoV-2_animales_domesticos.php?fbclid=IwAR2XE_e_f7unSPthO1c4Kupwgy1fFB01wToSyeU-cq6GfoK3oHXoHWyNzTLc. 5 de mayo de 2020.
29. Cyranosky D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature.* 2020 [citado 26 febrero 2020] <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00548-w>.
30. Temmam S, Barbarino A, Maso D, Behillil S, Enouf V, Huon C et al. Absence of SARS-CoV-2 infection in cats and dogs in close contact with a cluster of COVID-19 patients in a veterinary campus. [published online ahead of print, 2020 Apr 9] *bioRxiv.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.029090>.
31. Mallapaty S. Animal source of the coronavirus. [published online ahead of print, 2020 May 18]. *Nature.* 2020 doi: 10.1038/d41586-020-01449-8.
32. Xu Y. Unveiling the origin and transmission of 2019-nCoV. *Trends Microbiol.* 2020; 28(4): 239–240.
33. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *J Med Virol.* 2020; doi: 10.1002/jmv.25726.
34. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. [published online ahead of print, 2020 Feb 20] *bioRxiv.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.950253>.
35. Latham J, Wilson A. A proposed origin for SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic. *Biotechnology commentaries health.* [citado 15 julio 2020]. <https://www.independentsciencenews.org/commentaries/a-proposed-origin-for-sars-cov-2-and-the-covid-19-pandemic/>.
36. Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, Igarashi M, Manzoor R, Ohnuma A et al. Genetic predisposition to acquire a polybasic cleavage site for highly pathogenic avian influenza virus hemagglutinin. *mBio.* 2017; 8(1):e02298-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.02298-16>.
37. Menachery VD, Dinnon III KH, Yount Jr. BL, McAnarney ET, Gralinski LE, Hale A et al. Trypsin treatment unlocks barrier for zoonotic bat coronavirus infection. *J Virol.* 2020; 94: e01774-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01774-19>.
38. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94(7):e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
39. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. [published online

- ahead of print, 2020 Apr 8]. *Science*. 2020; eabb7015. doi: 10.1126/science.abb7015.
40. Mallapaty S. Coronavirus can infect cats-dogs, not so much. [published online ahead of print, 2020 Feb 1]. *Nature*. doi: 10.1038/d41586-020-00984-8.
41. Piplani S, Singh PK, Winkler DA, Petrovsky N. In silico comparison of spike protein-ACE2 binding affinities across species; significance for the possible origin of the SARS-CoV-2 virus. 2020 arXiv:2005.06199. [published online ahead of print, 2020 May 13].
42. Almazán F, Sola I, Zuñiga S, Marquez-Jurado S, Morales L, Becares M et al. Reprint of: Coronavirus reverse genetic systems: Infectious clones and replicons. *Virus Res*. 2014; 194: 67–75.
43. Figueras Huerta A, Novoa B, Fernando González Candelas F. El virus de la COVID-19 ni se creó ni se escapó de un laboratorio (2020) [citado 20 abril 2020], <https://theconversation.com/el-virus-de-la-covid-19-ni-se-creo-ni-se-escapo-de-un-laboratorio-136773>.
44. Zhang Y-Z, Holmes EC. A Genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020. 16;181(2):223-227.
45. Zhou H, Chen X, Hu T, Li J, Song H, Liu Y et al. A novel bat coronavirus reveals natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the Spike protein and a possible recombinant origin of HCoV-19. *bioRxiv* 2020. 10.1101/2020.03.02.974139.
46. Dudas G, Rambaut A. MERS-CoV recombination: implications about the reservoir and potential for adaptation. *Virus evol*. 2016; 2(1).
47. Brussow H. The Novel Coronavirus - A Snapshot of current knowledge. *Microb Biotechnol*. 2020; 13(3):607-612.
48. Stegeman A, Bouma A, Elbers ARW, De Jong MCM, Nodelijk G, De Klerk F et al. Avian influenza A virus (H7N7). Epidemic in the Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures. *J Infect Dis*. 2004. 190:2088–2095.
49. Rambaut A. Phylogenetic analysis of nCoV-2019 genomes, 6 de marzo 2020 disponible en: <http://virological.org/t/phyldynamic-analysis-176-genomes-6-mar-2020/356> 29 de abril de 2020.
50. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2019; 17:181-192.
51. Su S. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24:490–502.
52. Dudas G, Carvalho LM, Rambaut A, Bedford T. Correction: MERS-CoV spillover at the camel-human interface. *eLife*. 2018, 7:e31257. <https://elifesciences.org/articles/37324>.
53. Sheahan T, Rockx B, Donaldson E, Sims A, Pickles R, Corti D et al. Mechanisms of zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus host range expansion in human airway epithelium. *J. Virol*. 2008;82(5):2274-2285.
54. Bagdonaite I, Wandall HH. Global aspects of viral glycosylation *Glycobiology*. 2018;28(7):443-467.
55. Zhan S H, Deverman B E, Chan YA. (2020). SARS-CoV-2 is well adapted for humans. What does this mean for re-emergence?. *bioRxiv*. (2020). [published online ahead of print, 2020 May 2]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.073262>