

Revisión bibliográfica

Características generales del SARS-CoV-2 (COVID-19); origen y desafíos.

Kilian Salas, Simone; Kilian Salas, Isabel C.

12.04.2020

Los coronavirus (CoV) se dividen en cuatro géneros, incluyendo α-/β-/γ-/δ-CoV. El α- y β-CoV son capaces de infectar a mamíferos, mientras que γ- y δ-CoV tienden a aparecer en aves ([Guo et al. 2020](#)). El SARS-CoV-2 (COVID-19) es un virus ARN de sentido positivo y de cadena única, de la subfamilia de las Orthocoronavirinas y del género Betacoronavirus ([Benvenuto et al. 2020](#); [Chan et al. 2020](#)) y el séptimo coronavirus que ha infectado a los seres humanos. Todos los coronavirus que han generado brotes epidemiológicos en humanos se han originado en murciélagos o roedores ([Fan et al. 2019](#)). Los coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 pueden causar síntomas agudos, mientras que HKU1, NL63, OC43 y 229E se asocian con síntomas leves ([Corman et al. 2018](#); [Yin et al. 2017](#)).

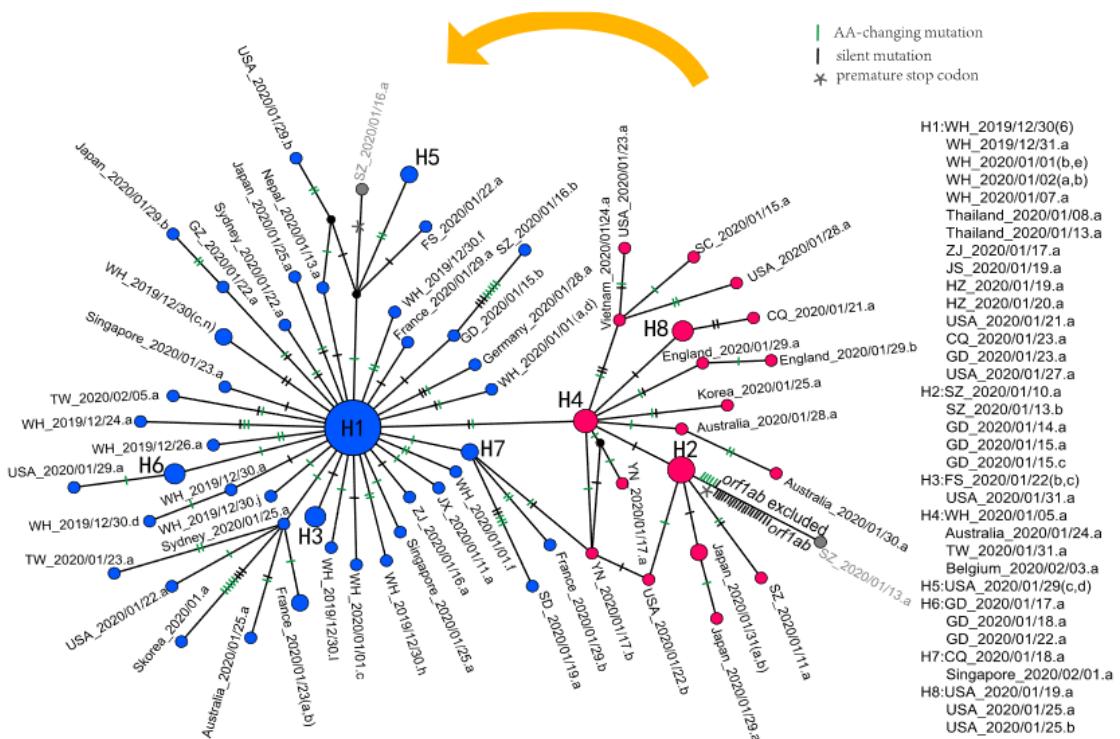
En la comparación de α- y β- coronavirus se identifican dos características únicas de SARS-CoV-2 de 29 881 pb de largo ([Chen et al. 2020](#)): Primeramente, está optimizado para unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del receptor humano, que afecta principalmente a las células epiteliales bronquiales ciliadas y a los neumocitos de tipo II ([Li et al. 2003](#)). Otros coronavirus, como el MERS-CoV utilizan la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4; también conocida como CD26) como receptor e infecta a las células epiteliales bronquiales no ciliadas y a los neumocitos de tipo II ([Lu et al. 2013](#)). En segundo lugar, la proyección abultada (peplómero) del SARS-CoV-2 tiene un sitio de división polibásica funcional en el límite S1-S2. Este peplómero es también la parte más variable del genoma del virus ([Zhou et al. 2020a](#); [Wu et al. 2020](#)).

El origen del virus aún no está totalmente claro ([Andersen et al. 2020](#)). Es muy improbable que provenga de un laboratorio, ya que el área de receptores está optimizado para el ACE2 humano ([Wan et al. 2020](#)) y no deriva de ninguna colonia de virus previamente utilizada ([Almazán et al. 2014](#)).

En este momento se están discutiendo los escenarios en los que se pudo haber originado SARS-CoV-2. Ya sea por selección natural en un animal huésped antes de la transferencia zoonótica o por selección natural en los humanos después de la transferencia zoonótica. Si consideramos el primer escenario como el más factible, el virus tiene las mayores similitud con RaTG13, que es un coronavirus relacionado con murciélagos ([Li et al. 2005](#)). Con un 96% de similitud son los más idénticos, aunque las diferencias en los receptores son muy altas (y por lo tanto los coronavirus similares al SARS-CoV de los murciélagos no se unen al ACE2) ([Zhou et al. 2020a](#) ;[Zhou et al. 2020b](#)). Estudios recientes han demostrado que el RaTG13 y el SARS-CoV-2 se separaron evolutivamente hace 40 a 70 años ([Bonj et al. 2020](#)). La otra posibilidad es que el coronavirus pasó la selección natural en pangolines ([Zhang et al. 2020](#)). Aunque el genoma es menos idéntico que el de los murciélagos, el receptor es muy similar. Sin embargo, es necesario señalar que el descuido de

muestreo de coronavirus en animales causando una subestimación de las posibles especies animales que podrían haber causado esta u otras enfermedades. La segunda hipótesis de origen se basa en un posible descendiente del SARS-CoV-2, que en algún momento del pasado saltó a los seres humanos y se sometió a la selección natural. Esto explicaría cómo este nuevo virus puede tener las características de otros coronavirus en animales similares al SARS-CoV-2. Sin embargo, el escenario más probable es que el coronavirus saltó de los pangolines a los humanos en algún momento del pasado. Este escenario supone una transmisión no reconocida de vuelta de los humanos a los animales que sólo puede ser verificada estudiando muestras humanas almacenadas ([Andersen et al. 2020](#)).

Los análisis genéticos de población de 103 genomas del SARS-CoV-2 indicaron que estos virus han evolucionado en dos tipos principales (designados como tipos L y S). Aunque el tipo L (~70%) es más prevalente que el tipo S (~30%), se determinó al tipo S como la versión ancestral. Mientras que el tipo L era más prevalente en las primeras etapas del brote en Wuhan, la frecuencia del tipo L disminuyó después de principios de enero de 2020. La intervención humana pudo haber ejercido una presión selectiva más severa sobre el tipo L, que puede ser más agresivo y extenderse más rápidamente. Por otra parte, el tipo S, que es evolutivamente más antiguo y menos agresivo, podría haber aumentado en frecuencia relativa debido a una presión selectiva relativamente más débil ([Tang et al. 2020](#)).



Las redes de haplotipos de los virus del SARS-CoV-2. El azul representa el tipo L y el rojo el tipo S. La flecha naranja indica que el tipo L evolucionó a partir del tipo S. Obsérvese que cada muestra está marcada con una identificación única que comienza con la ubicación geológica, seguida de la fecha en que se aisló el virus. ZJ, Zhejiang; YN, Yunnan; WH, Wuhan; EE.UU., Estados Unidos de América; TW, Taiwán; SZ, Shenzhen; SD, Shandong;

SC, Sichuan; JX, Jiangxi; JS, Jiangsu; HZ, Hangzhou; GZ, Guangzhou; GD, Guangdong; FS, Foshan; CQ, Chongqing (de [Tang et al. 2020](#)).

A pesar de los esfuerzos internacionales por comprender el SARS-CoV-2, muchos aspectos sobre este coronavirus aún no se conocen ([Lai et al. 2020](#)). . En primer lugar, todavía no está claro si podría ser posible una transmisión fecal-oral, especialmente porque ya se ha notificado la presencia de este virus en las heces de pacientes ([Holshue et al. 2020](#)). En segundo lugar, todavía no se sabe si este virus podría sobrevivir en las superficies ambientales y en las superficies inanimadas ([Casanova et al. 2020; Kampf et al. 2020](#)). En tercer lugar, aunque parece que los pacientes podrían responder bien al *remdesivir* y la *cloroquina* basado en experimentos experimentos vitro, es necesario realizar más ensayos clínicos sobre la eficacia de estos tratamientos ([Wang et al. 2020](#)).

Almazán, F., Sola, I., Zuñiga, S., Marquez-Jurado, S., Morales, L., Becares, M., & Enjuanes, L. (2014). Coronavirus reverse genetic systems: Infectious clones and replicons. *Virus research*, 189, 262-270.

Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 1-3.

Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S., & Ciccozzi, M. (2020). The 2019- new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 455-459.

Boni, M. F., Lemey, P., Jiang, X., Lam, T. T. Y., Perry, B., Castoe, T., ... & Robertson, D. L. (2020). Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *bioRxiv*.

Casanova, L. M., Jeon, S., Rutala, W. A., Weber, D. J., & Sobsey, M. D. (2010). Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 76(9), 2712-2717.

Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 221-236.

Chen, L., Liu, W., Zhang, Q., Xu, K., Ye, G., Wu, W., ... & Mei, Y. (2020). RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 313-319.

Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., & Drosten, C. (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. In *Advances in virus research* (Vol. 100, pp. 163-188). Academic Press.

Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z. L., & Zhou, P. (2019). Bat coronaviruses in China. *Viruses* 11: 210.

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.

Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., ... & Diaz, G. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*.

Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*.

Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 105924.

Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... & Choe, H. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454.

Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., ... & Zhang, J. (2005). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310(5748), 676-679.

Lu, G., Hu, Y., Wang, Q., Qi, J., Gao, F., Li, Y., ... & Zhang, B. (2013). Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*, 500(7461), 227-231.

Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., ... & Cui, J. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*.

Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 94(7).

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Yuan, M. L. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.

Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23(2), 130-137.

Zhang, Z., Wu, Q., & Zhang, T. (2020). Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv*.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Chen, H. D. (2020a). Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv*.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Chen, H. D. (2020b). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273.

Literature review of the general characteristics of SARS-CoV-2 (COVID-19), the origin and challenges

Simone Kilian Salas, Isabel C. Kilian Salas

Coronaviruses (CoV) are divided into four genera, including α-/β-/γ-/δ-CoV. α- and β-CoV are able to infect mammals, while γ- and δ-CoV tend to infect birds ([Guo et al. 2020](#)). The SARS-CoV-2 (COVID-19) is a positive-sense, single-stranded RNA virus of the subfamily of Orthocoronavirinae and genus Betacoronavirus ([Benvenuto et al. 2020](#); [Chan et al. 2020](#)) and the seventh coronavirus known to infect humans. All coronaviruses that have caused diseases to humans have originated either from bats or rodents ([Fan et al. 2019](#)). SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 can cause severe diseases. Whereas HKU1, NL63, OC43 and 229E are associated with mild symptoms ([Corman et al. 2018](#); [Yin et al. 2017](#)).

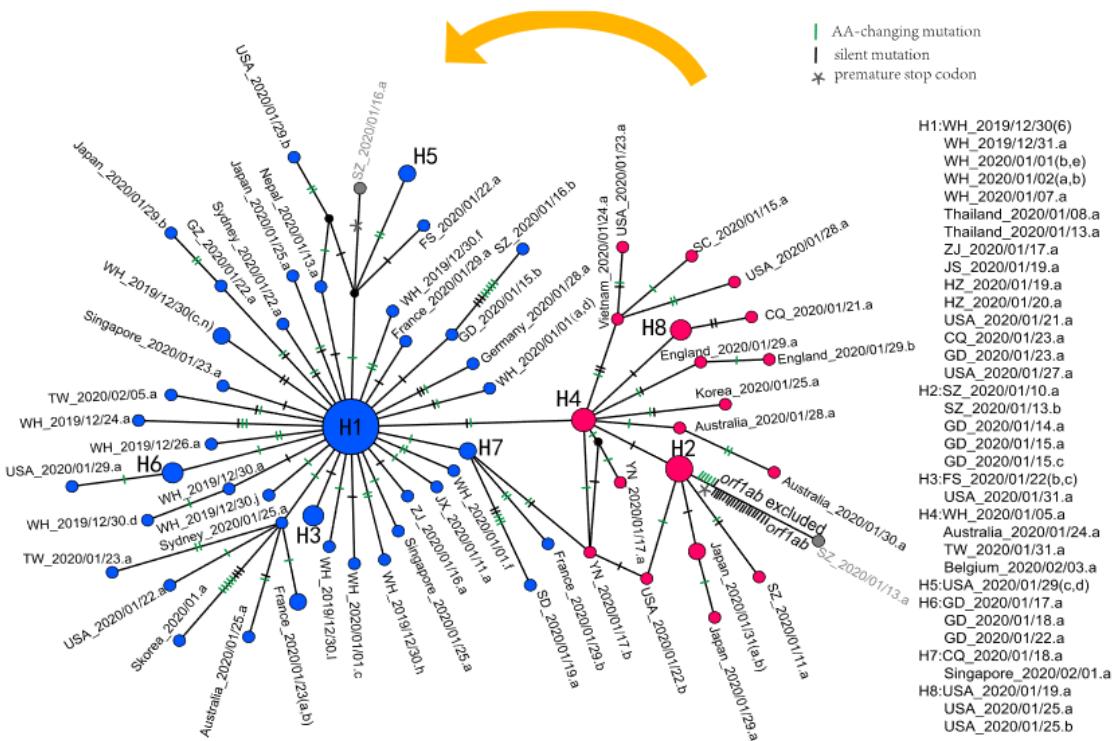
Comparison of alpha- and beta-coronaviruses identifies two unique features from the 29 881 bp-long SARS-CoV-2 ([Chen et al. 2020](#)): First, it is optimized to bind to the human receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) which primarily affect the ciliated bronchial epithelial cells and type II pneumocytes ([Li et al. 2003](#)). Other coronaviruses, such as MERS-CoV uses dipeptidyl peptidase 4 (DPP4; also known as CD26) as a receptor and infects unciliated bronchial epithelial cells and type II pneumocytes ([Lu et al. 2013](#)). Second, the spike protein of SARS-CoV-2 has a functional polybasic cleavage site at S1-S2 boundary. This spike is also the most variable part of the virus genome ([Zhou et al. 2020a](#); [Wu et al. 2020](#)).

The origin of the virus is still not totally clear ([Andersen et al. 2020](#)). It is very improbable that comes from a laboratory, since the receptor binding domain (RBD) is optimized to human ACE2 ([Wan et al. 2020](#)) and it does not derive from any previously used virus backbone ([Almazán et al. 2014](#)).

Right now to scenarios how the virus originated are being discussed: either through natural selection in a animal host before zoonotic transfer or through natural selection in humans following zoonotic transfer. If we consider the first scenario as the most feasible one, the virus has the highest similarities with the bat SARS-CoV-like coronaviruses (e.g. RaTG13) ([Li et al. 2005](#)). Even though they are the most identical with 96% similarities, the differences in the RBD are very high (and therefore the bat SARS-CoV-like coronaviruses do not bind to ACE2) ([Zhou et al. 2020a](#) ;[Zhou et al. 2020b](#)). In this case, recent studies have shown that RaTG13 and SARS-CoV-2 diverged 40 to 70 years ago ([Boni et al. in review](#)). The other possibility are that the coronavirus went natural selection in Pangolins ([Zhang et al. 2020](#)). Even though the genome is less identical than with the bats, the RBD is much similar. However, it is necessary to appoint that the coronavirus sampling in animals is often being

neglected causing an underestimation of possible species in animals. In the second possible origin scenario the hypothesis relay on a possible progenitor of the SARS-CoV-2 which jumped at some point in the past to humans and underwent natural selection. This would explain how this new virus can have the features from other animals SARS-CoV-2-like coronaviruses. The most probable scenario is that the coronavirus jumped from the pangolins to humans at some point in the past. However, this scenario presumes an unrecognized transmission back from humans to animals which can be just verified studying banked human samples ([Andersen et al. 2020](#)).

Population genetic analyses of 103 SARS-CoV-2 genomes indicated that these viruses have evolved into two major types (designated as L and S types). Although the L type (~70%) is more prevalent than the S type (~30%), the S type was found to be the ancestral version. Whereas the L type was more prevalent in the early stages of the outbreak in Wuhan, the frequency of the L type decreased after early January 2020. Human intervention may have placed more severe selective pressure on the L type, which might be more aggressive and spread more quickly. On the other hand, the S type, which is evolutionarily older and less aggressive, might have increased in relative frequency due to relatively weaker selective pressure ([Tang et al. 2020](#)).



The haplotype networks of SARS-CoV-2 viruses. Blue represents the L type, and red is the S type. The orange arrow indicates that the L type evolved from the S type. Note that each sample is marked with a unique ID that starting with the geological location, followed by the date the virus was isolated. ZJ, Zhejiang; YN, Yunnan; WH, Wuhan; USA, United States of America; TW, Taiwan; SZ, Shenzhen; SD, Shandong; SC, Sichuan; JX, Jiangxi; JS, Jiangsu; HZ, Hangzhou; GZ, Guangzhou; GD, Guangdong; FS, Foshan; CQ, Chongqing (from [Tang et al. 2020](#)).

Despite the international effort to understand SARS-CoV-2, many things about this coronavirus remain unclear ([Lai et al. 2020](#)). First, it is still not clear if a fecal-oral transmission could be possible, even though this virus has been reported in patient stools ([Holshue et al. 2020](#)). Second, it is still unknown if this virus could survive on environmental surfaces and inanimate surfaces ([Casanova et al. 2020](#); [Kampf et al. 2020](#)). Third, although it seems that patients could respond well to remdesivir and chloroquine based on vitro experiments, further clinical trials on the effectiveness of this treatments need to be done ([Wang et al. 2020](#)).

Almazán, F., Sola, I., Zuñiga, S., Marquez-Jurado, S., Morales, L., Becares, M., & Enjuanes, L. (2014). Coronavirus reverse genetic systems: Infectious clones and replicons. *Virus research*, 189, 262-270.

Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 1-3.

Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S., & Ciccozzi, M. (2020). The 2019- new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 455-459.

Boni, M. F., Lemey, P., Jiang, X., Lam, T. T. Y., Perry, B., Castoe, T., ... & Robertson, D. L. (2020). Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *bioRxiv*.

Casanova, L. M., Jeon, S., Rutala, W. A., Weber, D. J., & Sobsey, M. D. (2010). Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 76(9), 2712-2717.

Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 221-236.

Chen, L., Liu, W., Zhang, Q., Xu, K., Ye, G., Wu, W., ... & Mei, Y. (2020). RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 313-319.

Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., & Drosten, C. (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. In *Advances in virus research* (Vol. 100, pp. 163-188). Academic Press.

Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z. L., & Zhou, P. (2019). Bat coronaviruses in China. *Viruses* 11: 210.

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.

Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., ... & Diaz, G. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*.

- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*.
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 105924.
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... & Choe, H. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454.
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., ... & Zhang, J. (2005). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310(5748), 676-679.
- Lu, G., Hu, Y., Wang, Q., Qi, J., Gao, F., Li, Y., ... & Zhang, B. (2013). Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*, 500(7461), 227-231.
- Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., ... & Cui, J. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 94(7).
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Yuan, M. L. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.
- Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23(2), 130-137.
- Zhang, Z., Wu, Q., & Zhang, T. (2020). Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv*.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Chen, H. D. (2020a). Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv*.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Chen, H. D. (2020b). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273.