



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCI (GACC-ISCI)

ORIGEN DEL SARS-COV-2

8 de abril de 2020

IMPORTANTE: Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en este momento y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.

El descubrimiento del nuevo coronavirus tiene su origen en un mercado de mariscos situado en la ciudad china de Wuhan. El primer caso notificado fue el de un trabajador del citado mercado, que ingresó en un hospital el 26 de diciembre de 2019 con neumonía grave e insuficiencia respiratoria. Tras diversos análisis se encontró en esta persona el séptimo coronavirus capaz de infectar a humanos, al que se denominó SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 guarda similitudes con los otros coronavirus conocidos, pero no es exactamente igual. Su hallazgo se suma a cuatro coronavirus endémicos, conocidos hace tiempo y causantes del 20% de los resfriados comunes, y a dos coronavirus epidémicos aparecidos este siglo: el relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV), descubierto en 2003, y el relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), aparecido en 2012. El nuevo coronavirus tiene muchas similitudes con todos ellos, especialmente con el SARS-CoV de 2003, pero también algunas diferencias significativas; de hecho, a los que más se parece es a otros dos coronavirus de origen animal.

Todavía no se conoce de dónde proviene el SARS-CoV-2, aunque diversas investigaciones descartan la posibilidad de que surgiera en un laboratorio debido a la acción del hombre. Análisis genéticos realizados hasta el momento, tomando como base los otros coronavirus conocidos, sugieren que el murciélago o el pangolín pudieron ser los animales que lo transmitieron a humanos. Este proceso de transmisión del animal al hombre se denomina transferencia zoonótica.

Al respecto, hay dos teorías sobre este origen. La primera señala que el virus reunió sus actuales características genéticas por selección natural en el animal que transmitió el virus a los humanos. La segunda sugiere que esta selección natural que confiere al virus sus señas de identidad se dio ya en humanos, después de producirse la transferencia zoonótica; según esta última teoría, un ancestro del SARS-CoV-2 habría pasado de animales al hombre antes de mutar y convertirse en el virus que ahora conocemos. Ninguna de las dos teorías ha podido confirmarse hasta el momento.

CORONAVIRUS: UNA FAMILIA PELIGROSA

Los coronavirus representan una gran familia de virus formada por 39 especies diferentes que infectan diversas especies de mamíferos y aves. En realidad, son unos viejos conocidos de la humanidad, ya que de hecho ya en los años 60 se identificó el primer coronavirus capaz de infectar a humanos. Se estima que hasta uno de cada cinco resfriados son causados por 4 especies diferentes de coronavirus. En concreto dos especies de alphacoronavirus denominados HCoV-229E y HCoV-NL63 y dos especies de betacoronavirus denominados HCoV-HKU1 y betaCoV1. En la



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

actualidad se consideran endémicos en todo el mundo. Sin embargo, se han detectado otros dos betacoronavirus capaces de causar epidemias, denominados SARS-CoV y MERS-Cov. En los años 2002 y 2003, tuvo lugar una epidemia que afectó a al menos 8000 individuos causada por un coronavirus denominado SARS-CoV relacionado con un síndrome respiratorio severo agudo. El origen de este virus lo encontramos en las civetas, es decir en algún momento del pasado, un antepasado del virus SARS-CoV que infectaba civetas fue capaz de infectar humanos en lo que se conoce como un salto interespecie o zoonosis. A su vez, un ancestro del virus que circulaba en civetas se transmitía previamente entre murciélagos. En el año 2012, otro coronavirus denominado MERS-CoV relacionado con un síndrome respiratorio de Oriente Medio causó una epidemia que afectó a al menos 2000 individuos con una alta tasa de letalidad. En este caso, se piensa que la epidemia fue causada por varios episodios de zoonosis procedente de virus que circulaban en dromedarios, adquiriendo la capacidad de infectar humanos y transmitiéndose entre humanos de forma limitada.

El origen de estos coronavirus que afectan a humanos se puede estudiar gracias a su información genética, una especie de DNI que tienen todos los virus. Analizando la similitud de su información genética con la de otros virus podemos llegar a trazar su origen. En el caso del brote detectado en la ciudad china de Wuhan a finales del año 2019, los científicos pudieron detectar un “DNI” de 29,903 letras. Comparando este DNI con una base de datos determinaron que este nuevo virus era muy parecido al virus SARS-CoV causante de la pandemia ocurrida en 2002-2003. Este nuevo virus, el séptimo coronavirus detectado con capacidad de infectar a humanos, se denominó SARS-CoV-2 y la enfermedad que causa COVID-19.

Los científicos vieron que, aunque era parecido al SARS-CoV, el nuevo coronavirus presentaba ciertas posiciones características que lo diferenciaban claramente del virus causante de la pandemia del 2002. Dentro de esas casi 30,000 letras que conforman el DNI del virus, hay una región muy concreta en el gen de la espícula que conforma un código necesario para que el virus pueda entrar en las células humanas y multiplicarse. Así, pudo observarse que el nuevo SARS-CoV-2 a lo que más se parecía era a otros dos coronavirus no humanos, especialmente a uno detectado en murciélagos que carece del código de entrada para infectar células humanas, y a otro detectado en pangolines, cuya similitud es menor pero que sí posee dicho código de entrada. De momento, hasta que no se amplíe la información contenida en las bases de datos de DNIs virales con información genética de más virus aislados en animales no podremos trazar exactamente el origen del nuevo coronavirus SARS-CoV-2, pero lo que sí podemos descartar es que se trate de un virus generado artificialmente en un laboratorio.

ORIGEN DEL SARS-COV-2

Un trabajador de un mercado de marisco de la ciudad china de Wuhan comenzó a encontrarse enfermo y fue ingresado en el hospital de su ciudad el 26 de Diciembre del 2019 con neumonía severa e insuficiencia respiratoria aguda. Se descartó la presencia de todos los patógenos respiratorios habituales y comenzó la búsqueda del agente etiológico en lavados broncoalveolares del paciente. Mediante secuenciación masiva, se determinó la presencia de un virus perteneciente al género *Betacoronavirus* (subgénero *Sarbecovirus*) que pasaría a ser el séptimo coronavirus con capacidad de infectar a los humanos y que pasó a denominarse SARS-Cov-2, causante de la enfermedad COVID-19 (Wu et al., 2020). Este caso permitió identificar y caracterizar el agente etiológico, sin embargo, se han registrado casos anteriores a éste pero confirmados posteriormente. Así, el primer caso de infección por SARS-CoV-2 reportado hasta el momento es del 1 de Diciembre del 2019 en el Hospital de Wuhan (Huang et al., 2020).

Actualmente existen 39 especies de coronavirus clasificadas en 27 subgéneros, cinco géneros y dos subfamilias que pertenecen a la familia *Coronaviridae*, suborden *Cornidovirinae*, orden *Nidovirales*. Como todos los virus ARN pertenece a un taxón superior con rango de reino denominado *Riboviria*. El virus descrito en este paciente de Wuhan pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae* formada, a su vez, por cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*. A su vez, los *Betacoronavirus* están formados por 5 subgéneros denominados *Embecovirus*, *Hibecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* y *Sarbecovirus*. Dentro del subgénero *Merbecovirus* se incluye la especie *coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio* (MERS) y dentro del subgénero *Sarbecovirus* se incluye una única especie denominada *coronavirus relacionado con síndrome respiratorio severo agudo* (SARS). Existen otras 4 especies de coronavirus humanos, otros dos *Betacoronavirus* incluidos en el subgénero *Embecovirus* (HCoV-HKU1 y BetaCoV1) y otros dos coronavirus que se incluyen en el género *Alphacoronavirus* (HCoV-229E y -NL63) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy Viruses 2020).

Los alfacoronavirus HCoV-229E y -NL63 y los betacoronavirus HCoV-HKU1 y BetaCoV1 se consideran patógenos humanos endémicos responsables de hasta el 20% de todos los resfriados comunes que aparecen en todo el mundo (Annan et al., 2016; Walsh et al., 2013). La mayoría de las infecciones con estos virus causan enfermedades del tracto respiratorio leves. Sin embargo, todos los coronavirus que infectan humanos pueden inducir enfermedades graves y causar la muerte, especialmente en individuos inmunosuprimidos y en niños (Konca et al., 2017; Mayer et al., 2016). Todos ellos son detectados también en muestras de heces, sin embargo no parecen ser una causa importante de gastroenteritis (Esper et al., 2010).

Además de estas 4 especies de HCoVs endémicos, otros dos coronavirus epidémicos han emergido en los últimos 20 años, el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV) descubierto en el año 2003 (Drosten et al., 2003) y el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) aparecido en 2012 (Zaki et al., 2012). En el caso del SARS-CoV, acabó afectando a más de 8000 individuos con una tasa de letalidad en torno al 10% (Drosten et al., 2003) y se piensa que fue adquirido por los humanos a través de las civetas, que a su vez lo adquirieron de murciélagos (Drosten et al., 2003). En el caso del MERS-CoV, más de 2000 casos han sido reportados con una tasa de letalidad en personas hospitalizadas en torno al 30% (WHO, 2017). Se considera una infección zoonótica procedente de dromedarios.

Los análisis filogenéticos realizados con diferentes fragmentos del genoma del virus detectado en el paciente de Wuhan confirmaron su pertenencia al género *Sarbecovirus* y a la especie *coronavirus relacionado con síndrome respiratorio severo agudo* (Wu et al. 2020). Este hecho fue posteriormente confirmado para otros 5 trabajadores del mismo mercado que ingresaron en el hospital con neumonía severa (Zhou et al., 2020). Aunque su pertenencia al género *Sarbecovirus* quedó confirmada en estos estudios, su posición topológica dentro del grupo dependía del gen utilizado para hacer el análisis filogenético.

Este hecho hizo sospechar a los autores del estudio de la existencia de un fenómeno de recombinación con otros aislados de *Sarbecovirus* detectados en murciélagos (Wu et al., 2020). En concreto, se observó que la parte que codifica el dominio de unión al receptor dentro del gen S de la espícula del virus era similar a la encontrada en otros virus capaces de utilizar ese mismo receptor, incluyendo el aislado SARS-CoV responsable de la pandemia ocurrida en los años 2002-



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

2003. El resto del gen S era similar a los encontrados en otros aislados de murciélagos que, *a priori*, carecen de la capacidad de unión a ACE2.

Las principales características genéticas encontradas en el genoma del SARS-CoV-2 son las mutaciones encontradas en el dominio de unión al receptor y la inserción de 12 nucleótidos justo en la zona que separa la región codificante de ambas subunidades de la proteína S del virus (Andersen et al., 2020). En lo que respecta al dominio de unión al receptor, parece que de las 6 posiciones clave para la unión al receptor ACE2 encontradas en el virus SARS-CoV, solo una esta conservada en SARS-CoV-2 (Wan et al., 2020). Sin embargo, varios estudios confirman la capacidad del dominio de unión al receptor de SARS-CoV2 de unirse con alta afinidad al receptor ACE2 de humanos y otras especies con alta homología (Wan et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Con respecto a la inserción de 12 nucleótidos en el gen S, parece que da lugar a la aparición de un sitio de corte por proteasas tipo furina que no se había observado previamente en otros aislados del género *Sarbecovirus*, creando 3 nuevos sitios de O-glicosilación que conforman un dominio tipo mucina que actuaría como un escudo para epítomos o residuos clave de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. Estos resultados descartan el posible origen del virus por manipulación en laboratorios de investigación como el ocurrido en 2003 en Singapur relacionado con SARS-CoV (Lim et al 2004). Los autores llegaron a esta conclusión debido a las diferencias genéticas encontradas con los virus recombinantes con los que se suele trabajar en investigación y a la presencia de estas características genéticas en otros coronavirus encontrados en la naturaleza (Andersen et al., 2020).

En cuanto al posible origen del virus SARS-CoV-2, existen dos teorías plausibles. La primera de ellas defiende que antes de producirse la transferencia zoonótica tuvo lugar una selección natural en el hospedador animal. El hecho de que los primeros casos de COVID-19 tuvieran lugar en el mercado de Wuhan hace posible que la fuente animal estuviera presente en el propio mercado. El virus que hasta la fecha presenta mayor similitud con el SARS-CoV-2 es el virus RaTG13 (identidad en torno al 96%) aislado en murciélagos, aunque muestra diferencias en el dominio de unión al receptor, sugiriendo que no podría unirse eficientemente a ACE2 (Andersen et al., 2020).

Posteriormente, se describió la alta similitud del SARS-CoV-2 con coronavirus aislados en pangolines (*Manis javanica*). Aunque su similitud global es menor que la encontrada en el aislado RaTG13, la región del dominio de unión al receptor presenta alta similitud con SARS-CoV-2, incluyendo los 6 residuos especialmente implicados en la unión a ACE2 (Tsan-Yuk Lam et al., 2020). Sin embargo, ninguno de los betacoronavirus aislados en murciélagos o pangolines presentan la inserción de 12 nucleótidos del gen S.

La otra teoría sobre el origen del nuevo coronavirus defiende que la selección natural tuvo lugar en humanos una vez producida la transferencia zoonótica. Es decir, un ancestro del SARS-CoV-2 saltó a humanos donde adquirió las características genéticas ya descritas, permaneciendo indetectable y adaptándose mediante la transmisión entre humanos hasta que produjo un número de casos lo suficientemente grande como para ser detectado por los sistemas de vigilancia epidemiológica. El hecho de que los coronavirus de pangolines ya tuvieran un sitio de unión al receptor adaptado indicaría que el virus que saltó a humanos también presentaba esta característica. Esto podría significar que fue la inserción de 12 nucleótidos, observada en todos los SARS-CoV-2 secuenciados hasta la fecha, la característica genética que se adquirió durante la transmisión humano-humano.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

Esta teoría podría explicarse por la existencia de varios eventos zoonóticos previos a la expansión pandémica que produjeron cortas cadenas de transmisión tal y como ocurrió con el MERS-CoV. Por el momento, con los datos actuales es imposible definir cuál de las dos teorías expuestas es la correcta. Para conseguirlo se hace necesario obtener más datos científicos, incluyendo secuencias virales de animales que puedan revelar el origen del virus y estudios serológicos que determinen la exposición previa en humanos al SARS-CoV-2 (Andersen et al., 2020).

5 de abril de 2020.

*Informe realizado por Francisco Díez. Resumen: José Antonio Plaza
Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III*

Integran este grupo Mayte Coiras, Francisco Díez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.

Bibliografía básica:

- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* 2020
- Annan A, Ebach F, Corman VM, Krumkamp R, Adu-Sarkodie Y, Eis-Hübinger AM, Kruppa T, Simon A, May J, Evans J, Panning M, Drosten C, Drexler JF. Similar virus spectra and seasonality in paediatric patients with acute respiratory disease, Ghana and Germany. *Clin Microbiol Infect.* 2016, 22(4):340-346.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 2020, 5:536–544.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003, 348(20):1967-76.
- Esper F, Ou Z, Huang YT. Human coronaviruses are uncommon in patients with gastrointestinal illness. *J Clin Virol.* 2010, 48(2):131-3.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020, 395(10223):497-506.
- Konca C, Korukluoglu G, Tekin M, Almis H, Bucak İH, Uygun H, Altas AB, Bayrakdar F. The First Infant Death Associated With Human Coronavirus NL63 Infection. *Pediatr. Infect Dis J.* 2017, 36:231-233.
- Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, Se-Thoe SY, Oon L, Bai X, Stanton LW, Ruan Y, Miller LD, Vega VB, James L, Ooi PL, Kai CS, Olsen SJ, Ang B, Leo YS. Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2004;350(17):1740-5.
- Mayer K, Nellessen C, Hahn-Ast C, Schumacher M, Pietzonka S, Eis-Hübinger AM, Drosten C, Brossart P, Wolf D. Fatal outcome of human coronavirus NL63 infection despite



- successful viral elimination by IFN-alpha in a patient with newly diagnosed ALL. *Eur J Haematol.* 2016, 97(2):208-210.
- Tsan-Yuk Lam T, Ho-Hin Shum M, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, Wei W, Cheung WYM, Li WJ, Li LF, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020.
 - Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical impact of human coronaviruses 229E and OC43 infection in diverse adult populations. *J Infect Dis.* 2013, 208(10):1634-42.
 - Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. *J Virol.* 2020, 94:e00127-20.
 - WHO. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)-disease outbreak news: 21 September 2017.
 - Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579(7798):265-269.
 - 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.
 - Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579(7798):270-273.

RESUMEN DIVULGATIVO

El descubrimiento del nuevo coronavirus tiene su origen en un mercado de mariscos situado en la ciudad china de Wuhan. El primer caso notificado fue el de un trabajador del citado mercado, que ingresó en un hospital el 26 de diciembre de 2019 con neumonía grave e insuficiencia respiratoria. Tras diversos análisis se encontró en esta persona el séptimo coronavirus capaz de infectar a humanos, al que se denominó SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 guarda similitudes con los otros coronavirus conocidos, pero no es exactamente igual. Su hallazgo se suma a cuatro coronavirus endémicos, conocidos hace tiempo y causantes del 20% de los resfriados comunes, y a dos coronavirus epidémicos aparecidos este siglo: el relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV), descubierto en 2003, y el relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), aparecido en 2012. El nuevo coronavirus tiene muchas similitudes con todos ellos, especialmente con el SARS-CoV de 2003, pero también algunas diferencias significativas; de hecho, a los que más se parece es a otros dos coronavirus de origen animal.

Todavía no se conoce de dónde proviene el SARS-CoV-2, aunque diversas investigaciones descartan casi por completo la posibilidad de que surgiera en un laboratorio debido a la acción humana. Análisis genéticos realizados hasta el momento, tomando como base los otros coronavirus conocidos, sugieren que el murciélago o el pangolín pudieron ser los animales que lo transmitieron a humanos. Este proceso de transmisión del animal al hombre se denomina transferencia zoonótica.

Al respecto, hay dos teorías sobre este origen. La primera señala que el virus reunió sus actuales características genéticas por selección natural en el animal que transmitió el virus a los humanos. En este caso, el virus se habría convertido en patógeno para el ser humano antes de propagarse



Gobierno de España

Ministerio de Ciencia e Innovación



Instituto de Salud Carlos III

entre las personas. La segunda sugiere que esta selección natural que confiere al virus sus señas de identidad se dio ya en humanos, después de producirse la transferencia zoonótica; según esta última teoría, un ancestro del SARS-CoV-2 habría pasado de animales personas antes de mutar y convertirse en el virus que ahora conocemos. Ninguna de las dos teorías ha podido confirmarse hasta el momento. Lo que sí se sabe es que, si el virus llegó a los humanos en su forma de patógeno actual desde una fuente animal (como postula la primera de las dos teorías), la posibilidad de que se produzcan más brotes en el futuro aumentaría porque la cepa que causa la enfermedad podría seguir circulando entre los animales.

IMÁGENES COMPLEMENTARIAS

Coronavirus y origen del SARS-CoV-2

