

SOBRE EL ORIGEN DEL SARS-CoV-2

por IGNACIO LÓPEZ-GOÑI

CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE NAVARRA.

ILGONI@UNAV.ES

RESUMEN: Se puede decir que la pandemia de COVID-19 que estamos sufriendo divide a la población entre los que piensan que el SARS-CoV-2 tiene un origen natural y los que están convencidos de que es un virus artificial que se escapó del laboratorio. En este artículo se dan las pruebas que apuntan a que, con toda probabilidad, el origen del virus es natural. Solo la falta de transparencia del gobierno chino impide descartar las hipótesis conspiranoicas y negacionistas.

ABSTRACT: The current COVID-19 pandemic is arguably dividing the population between those who believe that SARS-CoV-2 has a natural origin and those who are convinced that it is a man-made virus that escaped from the laboratory. This article provides evidence for its likely natural origin. Only the Chinese government's lack of transparency prevents the conspiracy and denialist hypotheses from being dismissed.

Enviado: 11/6/2020

Adaptado, con permiso y supervisión del autor, de su blog *microBio* el 28 de mayo de 2021

¿Son todos ahora negacionistas y conspiranoicos?:

El pasado 14 de mayo, un grupo de científicos de universidades como Harvard, Chicago, Toronto, Cambridge, Yale, Stanford, Berkeley y del California Institute of Technology y Massachusetts Institute of Technology, publicaron una carta de Bloom y colaboradores en la revista *Science* en la que solicitaban que se siga estudiando el origen del SARS-CoV-2:

Debemos tomar en serio las hipótesis sobre el origen tanto natural como de laboratorio hasta que tengamos suficientes datos. La investigación debe ser transparente, objetiva, basada en datos, que incluya una amplia experiencia, que esté sujeta a una supervisión independiente y que se gestione de manera responsable para minimizar el impacto de los conflictos de intereses. Las agencias de salud pública y los laboratorios de investigación deben abrir sus registros al público. Los investigadores deben documentar la veracidad y la procedencia de los datos a partir de los cuales se realizan los análisis y se extraen las conclusiones, de modo que los análisis sean reproducibles por expertos independientes.

Qué pasa, ¿qué ahora todos se han vuelto negacionistas y conspiranoicos? Si me preguntas «¿es posible hoy en día crear un nuevo virus artificial en el laboratorio?», la respuesta es, sí (mira por ejemplo, el artículo de Becker y cols en 2008). Si me preguntas «¿es posible que un virus se escape de un laboratorio de seguridad?», la respuesta es sí (mira por ejemplo *Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome*¹ o *Brucellosis confirmed in 65 people from Lanzhou veterinary institute*² o *El descubrimiento del virus Marburg*³).

Entonces, ¿el SARS-CoV-2 se ha creado artificialmente y se ha escapado de un laboratorio? No podemos descartarlo, pero lo más probable es que no. Una cosa es que sea posible, otra distinta qué es lo más probable.

Los coronavirus son virus de animales:

Los coronavirus (CoV) de animales se conocen desde finales de los años 30 (del siglo pasado). Son una gran familia dentro de los virus, compuesta por cuatro géneros (α -, β -, γ - y δ -CoV). El género β -CoV contiene a la mayoría de los que infectan a los humanos y se subdivide a su vez en cuatro linajes (A, B, C y D). El origen de la mayoría de los α - y β -CoV está en los murciélagos y roedores, mientras que las aves son el mayor reservorio natural de los γ - y δ -CoV. Desde hace miles de años, los CoV han estado constantemente cruzando la barrera entre especies.

¹<https://doi.org/10.1056/NEJMoa032565>

²<https://global.chinadaily.com.cn/a/201912/06/WS5deb4fe7a310cf3e3557c92a.html>

³<https://www.cdc.gov/vhf/marburg/index.html>

Para percibir la tremenda capacidad de salto de una especie animal a otra que tienen los coronavirus, véase la **figura 2** (página 17) del artículo de Pérez Sancho y cols (2020).

Los CoV causan, principalmente, enfermedades respiratorias y gastrointestinales en muchos animales de granja y domésticos: el virus de la bronquitis infecciosa de las aves, el coronavirus respiratorio canino, la hepatitis murina, el coronavirus bovino, el virus de la gastroenteritis transmisible en cerdos, la peritonitis infecciosa felina y un largo etcétera. Los CoV se aíslan de aves, ratones, ganado vacuno, cerdos, gatos, perros, animales silvestres, etc. Uno de los animales que más tipos diferentes de coronavirus alberga y que, por tanto, actúa como un almacén o reservorio natural de este tipo de virus son... los murciélagos. Se han identificado más de 200 tipos distintos de CoV en los murciélagos y el 35 % del viroma (el conjunto de genomas de virus) del murciélago son CoV (por cierto, los murciélagos no son roedores, son los únicos mamíferos voladores, de los que existen más de 1 200 especies distintas, representan aproximadamente un 20 % de las especies de mamíferos, y están presentes en todos los continentes, excepto en la Antártida. Algunas de sus colonias pueden albergar cientos de miles de individuos).

Los coronavirus humanos:

En 1965 se describieron un nuevo tipo de virus respiratorios humanos, «parecidos al virus de la gripe», muy difíciles de cultivar en el laboratorio y que solo se podían detectar con la infección de voluntarios. La naturaleza exacta de esos virus era un misterio, hasta que en 1967, una mujer, June Almeida¹, desarrolló un nuevo método para poder verlos por microscopía electrónica. La técnica, absolutamente novedosa, consistía en emplear anticuerpos marcados que se unían a las partículas víricas y así poderlas ver al microscopio. Las imágenes que los investigadores obtuvieron les recordaban al halo que se observa en el sol, la corona solar y decidieron llamarlos ‘virus con corona’ (*corona virus*). Había nacido un nuevo tipo de virus respiratorios: los coronavirus humanos (HCoV).

En los humanos, además del SARS-CoV-2, se conocen otros seis coronavirus que ocasionan enfermedades. Cuatro de ellos provocan una infección leve y se denominan seguido de un código: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. El 30 % de los catarros comunes están producidos por estos cuatro coronavirus, en algunos casos también cursan

con trastornos digestivos, y en los niños y personas mayores inmunocomprometidas pueden llegar a ser graves. Su distribución es global y tienden a ser estacionales (infectan en invierno en los climas templados). El primero que se descubrió fue el HCoV-229E, que se aisló de las vías respiratorias de un paciente en 1966. Al año siguiente, se aisló el HCoV-OC43. A finales de 2004 se descubrió un nuevo CoV, el HCoV-NL63 aislado de un bebé de siete meses en Holanda. Se ha encontrado sobre todo en los niños pequeños, ancianos y personas inmunocomprometidas. El mismo año se aisló el HCoV-HKU1 de un paciente de 71 años hospitalizado por neumonía y bronquiolitis en Hong Kong.

En 2002 se describió el SARS-CoV (8 096 casos y 774 muertos) que causaba una neumonía aguda y severa. Se extendió por 27 países. Diez años después apareció el MERS-CoV, un nuevo coronavirus que causó el síndrome respiratorio de Oriente Medio, y que aunque infectó a menos personas, unas 2 500, su letalidad fue mucho mayor, de hasta el 35 %. El MERS-CoV todavía se aísla de forma esporádica.

Todos estos HCoV tiene un origen animal. HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV y MERS-CoV se han originado en CoV de murciélagos, mientras que el origen de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 está en los roedores.

Más del 70 % de los patógenos humanos emergentes son de origen animal. Consulta la **figura 3** (página 18) del artículo de Pérez Sancho y cols (2020) para conocer el origen de los principales coronavirus zoonóticos (virus infectan al ser humano, pero que tienen un origen animal).

En este salto desde el murciélago o el roedor al ser humano han intervenido otros animales que han actuado como intermediarios y donde los virus se han ido adaptando para infectar al ser humano: las civetas y los mapaches en el caso del SARS-CoV, los dromedarios en el MERS-CoV, o el ganado vacuno en el HCoV-OC43. Murciélagos y roedores actuarían, por tanto, como reservorio natural o lugar donde los ancestros de estos HCoV viven y se multiplican, y son el origen común de infecciones en otros animales. En los hospedadores intermedios, los CoV se irían adaptando al ser humano.

En la actualidad, los HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 están muy adaptados al ser humano, se transmiten con facilidad y causan infecciones leves. Por el contrario, el SARS-CoV y

¹<https://microbioun.blogspot.com/2020/05/june-almeida-coronavirus.html>

el MERS-CoV son mucho más patógenos, no están tan bien adaptados y por eso su transmisión entre humanos no es tan frecuente (desde 2004 no se ha vuelto a detectar ningún caso de SARS-CoV, y los brotes de MERS-CoV siguen estando asociados al contacto con dromedarios que actúan como reservorio intermedio del virus).

La familia de coronavirus es muy diversa, se mezclan entre ellos y saltan de una especie animal a otra. No podemos descartar por tanto, que otro nuevo coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV vuelva a aparecer y a darnos problemas.

El origen del SARS-CoV-2:

Una de las zonas del genoma más interesantes del SARS-CoV-2 para investigar su origen es la que codifica para la proteína S, porque es la más variable y porque su función es esencial para la entrada en la célula. La proteína S (de *spike*: 'espícula' o 'espi-ga') forma esas espículas que se proyectan hacia al exterior y que le dan el nombre al coronavirus. El SARS-CoV-2 inicia la entrada en las células humanas después de que la proteína S se fije a una proteína de la membrana celular, en este caso ACE2, que hace de receptor. La función biológica de este receptor ACE2 es la maduración de la angiotensina, una hormona que controla la vasoconstricción y la presión arterial. La ACE2 es una proteína de membrana que se expresa en los pulmones, el corazón, los riñones y el intestino.

La proteína S es la llave de entrada del virus a la célula y la cerradura en la célula es el receptor ACE2. Los modelos en 3D demuestran que en este proceso, la proteína S se divide en dos subunidades, S1 y S2, que se separan por la acción de una enzima de la célula con actividad proteasa, que se denomina furina. Así, la S1 se une a su receptor ACE2 y el otro fragmento, el S2, es escindido a su vez por otra proteasa de la superficie de la célula humana, denominada TMPRSS2. Como resultado, la envoltura de virus se fusiona con la membrana de la célula y el virus entra en su interior. Por tanto, la subunidad S1 se encarga de la unión al receptor, mientras que la S2 es responsable de la fusión de las membranas.

En el artículo de Yan y cols (2020) aparece modelo en 3D de la proteína S del SARS-CoV-2.

Los análisis estructurales, genómicos y bioquímicos de la proteína S nos permiten estudiar este proceso en detalle y demuestran que el SARS-CoV-2

posee dos peculiaridades importantes, que pueden relacionarse con su origen.

El dominio RBD de la proteína S tiene gran afinidad por el receptor ACE2: En primer lugar, la proteína S del SARS-CoV-2 posee una secuencia que se denomina RBD (dominio de unión al receptor), la parte más variable del genoma del virus, en la que hay seis aminoácidos que son esenciales para unirse al receptor ACE2. Si comparamos esa secuencia entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV, solo un aminoácido entre esos seis es común. La proteína S del SARS-CoV-2 tiene, por tanto, un dominio RBD que se une con muchísima afinidad al receptor ACE2 de humanos, pero también al de otras especies animales, como los hurones o los gatos. Esta enorme afinidad por el receptor ACE2 probablemente influye en la elevada capacidad de infectar las células que tiene este virus.

Sin embargo, los análisis computacionales indican que ese dominio no es el mejor posible para unirse al receptor: parece que hay combinaciones aún más eficaces, lo que sugiere que el RBD ha surgido por un proceso de selección natural a lo largo de pases del virus entre personas o animales. Si fuera un producto manipulado por ingeniería genética para ser patógeno, lo habríamos hecho mejor.

La proteína S posee una secuencia de corte por furina: La otra particularidad de la proteína S del SARS-CoV-2 tiene que ver con el sitio de unión entre las dos subunidades, S1 y S2, de las que está formada. En el SARS-CoV-2, la proteína S tiene una secuencia entre esas subunidades que permite el corte por la enzima de la célula, la furina, y por otras proteasas. Eso determina la infectividad del virus y su margen de hospedadores, a qué células o animales puede infectar. Aunque algunos HCoV, como el HKU1, también tienen esa característica, el sitio de corte por furina no es muy frecuente en los coronavirus, y menos en los del grupo β , al que pertenece el SARS-CoV-2. Esta secuencia tan peculiar ¿podría ser fruto de la manipulación genética del virus? Si lo comparamos con lo que ocurre en el virus de la gripe, muy probablemente se haya generado también por selección natural.

En algunos virus de la gripe aviar se ha visto que, en situaciones de alta densidad de poblaciones de aves, se selecciona de forma natural este tipo de secuencias de corte en la hemaglutinina de la envoltura (similar a la proteína S del coronavirus). Esto hace que el virus se replique más rápido y sea más transmisible. Así es cómo algunos virus de gripe aviar poco patógenos se convierten en virus muy patóge-

nos. También se ha observado la adquisición de estos sitios de corte en la hemaglutinina después de pases repetidos del virus por cultivo celular o en los animales. Por lo tanto, esta nueva propiedad es fruto de la selección natural. Lo mismo ha podido ocurrir con el coronavirus.

Para ver las características de la proteína S de SARS-CoV-2 y de otros coronavirus relacionados, consulta la **figura 1** de Andersen y cols. (2020), donde se detalla de forma progresiva la secuencia de nucleótidos del genoma, la secuencia de aminoácidos de la proteína S con sus dos subunidades S1 y S2, el dominio de unión al receptor (RBD) y el sitio de corte por furina (*polybasic cleavage site*).

Los escenarios más probables:

Si el origen del genoma de SARS-CoV-2 fuera la ingeniería genética, muy probablemente se habrían empleado algunos sistemas genéticos ya presentes en otros β -CoV y los datos no demuestran nada de esto. Por el contrario, lo más probable es que estas dos características del virus sean fruto de la selección natural y para ello hay dos posibles escenarios: que se haya seleccionado en un animal antes de transferirse al ser humano, o bien que la selección haya ocurrido en el ser humano después de su transferencia desde un animal.

1. Selección en un animal antes de transferirse a los humanos: Desde el inicio, el origen de SARS-CoV-2 se ha relacionado con el mercado de animales vivos de Wuhan. Cuando se comparan los genomas de los CoV, el más parecido al SARS-CoV-2 es el aislado de un murciélago en Yunnan (China) en 2013, el genoma RaTG13 de *Rhinolophus affinis*, con más de un 96 % de identidad. Sin embargo, cuando se compara la zona del RBD de la proteína S, difieren significativamente. En otros estudios se han analizado muestras de varios pangolines (*Manis javanica*) que llegaron a China por contrabando entre 2017 y 2018, y han detectado coronavirus con una similitud entre el 85 y el 92 % con el SARS-CoV-2. Aunque el virus del murciélago sigue teniendo una homología a nivel del genoma mayor, la similitud entre el SARS-CoV-2 y los coronavirus del pangolín era especialmente alta en el RBD de la glucoproteína S, incluidos los seis aminoácidos característicos de esa zona en el SARS-CoV-2. Esto refuerza la idea de que la optimización de la proteína S para unirse al

receptor ACE2 humano es fruto de la selección natural y no de ingeniería genética ni de pases sucesivos del virus en un laboratorio.

Sin embargo, ni los coronavirus de murciélagos ni los de los pangolines tienen el sitio de corte de furina en la proteína S. Los coronavirus son muy frecuentes entre estos y otros animales, y es muy probable que todavía no hayamos dado con el precursor animal del SARS-CoV-2. No podemos descartar que se hayan producido mutaciones, inserciones y deleciones de forma natural en el gen S en algún otro animal, probablemente con alta densidad de población y con un receptor ACE2 similar al humano.

2. Selección en los humanos después de su transferencia desde un animal: Otra posibilidad es que el SARS-CoV-2 haya adquirido esas características mientras se transmitía de forma indetectable entre los humanos. Todos los genomas del SARS-CoV-2 secuenciado hasta ahora demuestran que tienen un origen clonal a partir de un ancestro común en Wuhan, muy probablemente a principios de noviembre de 2019. La presencia en los pangolines del mismo RBD en la proteína S sugiere que esa característica ya estaba en el virus antes de su salto a los humanos. Quizá, entonces, el sitio de corte por furina fue el que se seleccionó durante la transmisión entre humanos. Esto presupone que el virus estaba presente antes de noviembre de 2019 y que se transmitía entre nosotros de forma indetectable durante un tiempo. Por ahora no lo sabemos, pero sería muy interesante que fuéramos capaces de hacer estudios retrospectivos y comprobáramos si realmente el virus circulaba entre nosotros antes de su estallido en Wuhan a finales de 2019.

El hecho de que el SARS-CoV-2 entrara en los seres humanos a partir de un origen animal implica que la probabilidad de brotes en el futuro es muy alta, ya que virus similares siguen circulando en la población animal y podrían volver a saltar a los seres humanos.

Como vemos, las peculiares características del SARS-CoV-2 ya estaban en la naturaleza y no hay que imaginar experimentos de laboratorio para explicar su origen. Conocemos menos del 1 % de los virus que andan por ahí y más del 70 % de los nuevos virus emergentes proceden de los animales. Los virus son millones de millones de «individuos», que se multiplican a una velocidad enorme y con una frecuencia de mutación y recombinación extraordinaria: no es que muten, es que viven mutando. En ellos, la evolución va a cámara rápida. La naturaleza tiene suficientes recursos como para generar este y otros muchos virus.

3. El SARS-CoV-2 entre los animales: Otro dato interesante es que hay una gran cantidad de animales que son susceptibles a una infección experimental con el SARS-CoV-2, o bien lo han adquirido de forma natural. Entre los que se han podido infectar experimentalmente están los gatos, perros, hurones, visones, hámsteres, algunas especies de ratas y ratones, macacos, mono verde africano, musarañas, murciélagos frugívoros, mapaches, conejos de laboratorio, ganado bovino, etc. Por el contrario, no se ha conseguido infección experimental con ardillas, perros de la pradera, ratones domésticos y un tipo de murciélagos gigantes marrones. Los estudios con los ratones de laboratorio mostraron que, aunque no eran susceptibles a una infección experimental con la cepa ancestral del SARS-CoV-2, dos variantes que han surgido en humanos sí que dieron lugar a la replicación del virus en los pulmones. Se trata de un hallazgo importante, ya que demuestra que el margen de hospedadores del SARS-CoV-2 puede ampliarse conforme el virus vaya evolucionando y vayan surgiendo nuevas variantes.

Por otra parte, se han demostrado infecciones de SARS-CoV-2 adquiridas de forma natural en perros, gatos y hurones en los entornos domésticos; en tigres, leones, pumas y leopardos en las colecciones zoológicas; en los gorilas; y en las granjas de visón americano. De momento, las granjas de visones son la única prueba de mantenimiento de una infección adquirida naturalmente en una población animal y salto a los humanos.

¿Cabrían otras posibilidades?:

A pesar de todo lo que acabamos de decir de que lo más probable es que el SARS-CoV-2 tenga un origen natural, es verdad que hay dudas razonables sobre lo que se hacía y cómo se trabajaba en el Instituto de Virología de Wuhan.

China tardó ¡un año! (14 de enero de 2021) en permitir que un equipo internacional de la OMS visitara Wuhan para investigar el origen del virus. Su conclusión fue que «muy probablemente», el SARS-CoV-2 tuviera un origen animal, aunque no se sabe cuál. Desgraciadamente, fue el Gobierno chino el que

recogió los datos y las muestras, y recopiló toda la información, mientras que el equipo internacional solo pudo trabajar sobre esos datos e informes.

Por otra parte, se sabía que, desde antes de 2008, se venía experimentando con la manipulación genética de los coronavirus del SARS y del MERS, en lo que se denomina una «ganancia de función», para mejorar su capacidad de infección y transmisión. Desde 2014, el Gobierno estadounidense había establecido una moratoria a la financiación de este tipo de experimentos por su peligrosidad y un potencial pandémico.

En marzo de 2020, los máximos responsables del Instituto de Wuhan señalaron que ningún trabajador del mismo había dado positivo en los tests de detección del SARS-CoV-2. Pero, recientemente, se ha hecho público que al menos tres científicos del Instituto enfermaron con síntomas compatibles de COVID-19 un mes antes del anuncio oficial de la existencia de un nuevo coronavirus, por lo que sigue habiendo serias dudas sobre el nivel de bioseguridad del Instituto. En un informe de 2018 de técnicos del Departamento de Estado de EE. UU. para verificar la bioseguridad de las instalaciones del Instituto, se mostraba la preocupación por la falta de seguridad, puntos flacos en la gestión del laboratorio y falta de personal especializado, y describía que muchos de los trabajos no se hacían dentro de las instalaciones de nivel de seguridad BSL4.

CONCLUSIÓN:

Con los datos que tenemos en este momento, la hipótesis más probable es que el SARS-CoV-2, como el resto de CoV humanos, sea de origen natural, a partir de un reservorio natural de CoV de murciélagos y a través de alguna especie intermedia (todavía sin identificar) donde se fue adaptando al ser humano. La naturaleza tiene suficientes recursos para generar este y cualquier otro virus. Sin embargo, la tremenda opacidad y la falta de transparencia del gobierno chino hacen que no se pueda descartar como hipótesis, menos probable pero posible, un origen en el laboratorio. Solo una investigación transparente, objetiva, basada en datos, e independiente nos dirá la verdad.

Para saber más:

Andersen, K.G. y cols (2020) [The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26:450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9](#)

Barh, D. y cols. (2020) [Natural selection versus creation: a review on the origin of SARS-COV-2. *Review Infez Med* 28\(3\):302-311.](#)

Becker M. M. y cols (2008) [Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice. *PNAS* 105\(50\):19944-19949. DOI: 10.1073/pnas.0808116105](#)

Bloom J. D. y cols (2021) [Investigate the origins of COVID-19. *Science* 372\(6543\):694. DOI: 10.1126/science.abj0016](#)

Latif, A. A. y cols. (2020) [Zoonotic origins and animal hosts of coronaviruses causing human disease pandemics: A review. *Review Onderstepoort J Vet Res* 87\(1\):e1-e9. doi: 10.4102/ojvr.v87i1.1895.](#)

Pérez-Sancho y cols. (2020) [Coronavirus: el salto interespecie como mecanismo de diseminación. *Veterinaria* 94:14-24](#)

Yan Y. y cols. (2020) [Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. R. Yan y cols. *Science* 367\(6485\):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762](#)

Ye, Z-W y cols. (2020) [Zoonotic origins of human coronaviruses. *Review Int J Biol Sci* 16\(10\):1686-1697. doi: 10.7150/ijbs.45472.](#)

[TWiV 762: SARS-CoV-2 origins with Robert Garry \(30 de mayo de 2021\).](#)
