

Características de los coronavirus, origen del SARS-CoV-2, características estructurales, proteínas y factores de virulencia, variantes genéticas

Dayanne Isler I., Valeria Palma P.

Sección de Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY

Coronaviruses (CoVs) were identified in 1937, they were considered innocuous viruses until the appearance of three highly pathogenic variants, SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 causing the current pandemic of Covid-19, so far it is known that its origin is zoonotic, the main reservoir could be bats considering the high homology of CoVs that inhabit this species. Its transmissibility is much higher than that of previous CoVs, possibly in the process of natural selection; it has acquired some or all the mutations necessary for a much more efficient transmission in our species. This condition is specifically attributed to unique characteristics of the SARS-CoV-2 Spike protein that allow it greater affinity and therefore greater infectivity by binding to the angiotensin receptor 2 (ACE-2) present in the host cells. Since the Covid-19 outbreak began at the end of 2019, more than 1,500 mutations have been detected throughout the SARS-CoV-2 genome, however the most significant are those that occur near or in the receptor binding domain (RBD) that could provide variations between 4x to 100x greater infectivity, such is the case of the new variants identified in the United Kingdom, South Africa, Brazil and Japan that force us to take extreme preventive measures and continue research to elucidate strategies to combat the current crisis.

INTRODUCCIÓN

Desde hace siglos las enfermedades infecciosas han sido una importante amenaza para los seres vivos, pudiendo incluso extinguir poblaciones completas⁽¹⁾.

Muchos de los virus causantes de enfermedades emergentes proceden de animales. Cuando tienen la capacidad de infectar humanos se producen las enfermedades zoonóticas: éste es el caso de los nuevos coronavirus que son capaces de mutar, convertirse en patógenos agresivos y cruzar las barreras

entre las especies. En los últimos veinte años, la población se ha visto afectada por tres grandes brotes de coronavirus altamente patógenos: el primero fue SARS-CoV; luego, MERS-CoV y actualmente, SARS-CoV-2, cuyo cuadro clínico ha sido denominado Covid-19.

Después de doce meses del inicio del brote de Covid-19, esta infección sigue siendo una encrucijada para la salud pública y la economía mundial, a pesar de los esfuerzos globales por clarificar diversos aspectos del SARS-CoV-2, como la epidemiología, manifestaciones clínicas, mortalidad, morbilidad, diagnóstico y tratamiento. Sigue habiendo lagunas en el conocimiento de esta enfermedad y muchas aristas siguen sin clarificarse⁽²⁾.

TAXONOMÍA

Según la clasificación taxonómica, los coronavirus (CoVs) pertenecen al orden de los *Nidovirales*, específicamente a la familia *Coronaviridae*, que comprende un grupo de virus envueltos con ARN de cadena única.

Como se muestra en la Figura 1, en 2018 el Comité Internacional sobre Taxonomía de los Virus

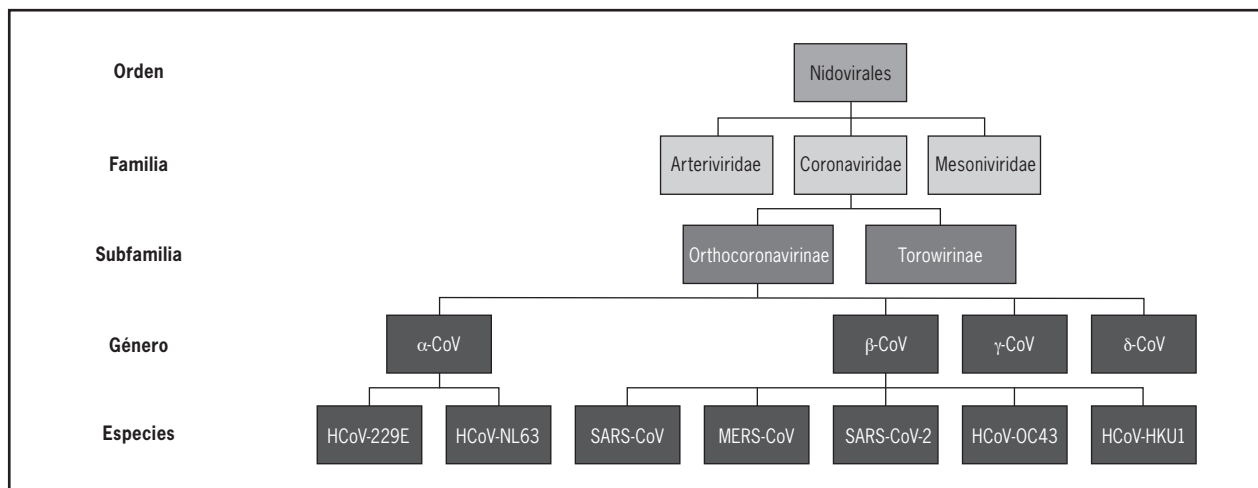
(ICTV) dividió a los *Coronaviridae* en las subfamilias *Orthocoronavirinae* y *Torovirinae*. Los coronavirus patógenos para animales y seres humanos pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae* que se agrupa en cuatro géneros, *Alfacoronavirus*, *Beta-coronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (α -CoV, β -CoV, γ -CoV y δ -CoV).

El análisis de las tendencias evolutivas revela que los α -CoV y β -CoV se originan en los murciélagos e infectan sólo a mamíferos; en cambio, los γ -CoV y δ -CoV han evolucionado a partir de reservas genéticas de aves y cerdos e infectan a las aves y a algunos mamíferos⁽³⁻⁵⁾.

DESCUBRIMIENTO E IDENTIFICACIÓN DE LOS CORONAVIRUS

Los primeros reportes de coronavirus datan de 1937, cuando se aisló el coronavirus de la bronquitis infecciosa aviar (IBV). Desde entonces han sido identificados en una amplia variedad de animales, incluyendo los silvestres, de granja y domésticos. Los animales desempeñarían la función de reservorio y/o huésped intermediario, permitiendo posteriormente la transmisión del virus a los humanos⁽⁶⁻⁸⁾.

Figura 1. Clasificación taxonómica de los coronavirus (adaptado de Malik YA, 2000)



La elevada diversidad genética y la capacidad de infectar a múltiples especies de huéspedes puede ser resultado de una alta frecuencia de mutaciones que se producen debido a la inestabilidad de la polimerasa de ARN dependiente del ARN⁽⁹⁾.

Los primeros coronavirus capaces de infectar humanos (HCoV) fueron aislados en 1960 en un escolar que cursaba con un cuadro respiratorio leve. Actualmente se conocen cuatro HCoV endémicos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) que circulan en la población de todo el mundo. Los cuatro son considerados virus de baja patogenicidad y generan cuadros asintomáticos o enfermedades respiratorias leves. Se había aceptado ampliamente que la infección por HCoV era generalmente inofensiva hasta la aparición de coronavirus altamente patógenos. En los últimos años han existido tres CoVs con estas características: SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2^(3,5,10).

Diversas líneas de investigación apoyan un origen evolutivo de todos los HCoV desde los murciélagos. Un porcentaje de α -CoV y β -CoV han sido identificados exclusivamente en estos mamíferos, donde los virus están bien adaptados y no son patógenos, pero muestran una gran diversidad genética, convirtiéndolos en los principales reservorios naturales de estos tipos de CoVs⁽⁸⁾.

CORONAVIRUS ALTAMENTE PATÓGENOS

En los últimos dieciocho años han aparecido importantes brotes infecciosos, asociados a tres nuevos coronavirus zoonóticos altamente patógenos para los seres humanos, capaces de generar infecciones severas del tracto respiratorio inferior, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), manifestaciones extrapulmonares e incluso cuadros letales. Estos coronavirus representan una gran amenaza

para la población y, por lo tanto, se han convertido en grandes desafíos para la salud mundial^(10,11). A continuación se detalla cada uno de ellos.

SARS-CoV

El coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) fue identificado el año 2002, en contexto de una epidemia de neumonía atípica en el sudeste de China. Afectó a más de 8.000 personas y la tasa de mortalidad fue de 9,56%. La epidemia se contuvo en pocos meses y no logró convertirse en pandemia, en gran parte por la relativa ineficiencia en la transmisibilidad que sólo ocurría por contacto estrecho con individuos infectados^(8,12). Si bien esta epidemia fue controlada de forma natural, no se lograron aprobar antivirales que modificaran el curso clínico de esta enfermedad⁽¹²⁾.

Se desconoce el reservorio exacto, pero es categórico que los murciélagos albergan estos virus y los transmiten a los humanos, ya sea directamente o a través de hospederos intermedios como las civetas.

MERS-CoV

En el año 2012 se identificó un coronavirus causante de infecciones respiratorias graves en países árabes. El cuadro clínico fue denominado "síndrome respiratorio de oriente medio" (MERS-CoV).

La transmisión se producía solo por contacto estrecho entre personas infectadas, teniendo mayor riesgo las personas con comorbilidades crónicas. MERS-CoV sigue en circulación, se han notificado más de 2.500 casos confirmados y su tasa de mortalidad es elevada (34,4%)^(10,13). Hasta la fecha no existe ningún tratamiento preventivo o terapéutico para combatir esta infección.

MERS-CoV mantiene una estrecha relación con coronavirus de los murciélagos; sin embargo, se

ha reportado la presencia de anticuerpos contra MERS-CoV en los camellos dromedarios, sugiriendo que se podrían comportar como hospederos intermedios⁽¹³⁾.

SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus, causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que causa la enfermedad del coronavirus 2019 o Covid-19, surgió en diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan, China. Se cree que la propagación comenzó en un mercado de la ciudad. Desde entonces se ha extendido masivamente por todo el mundo. En pocos meses se convirtió en una de las mayores amenazas en términos sanitarios del último siglo^(4,10,12).

En marzo 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró una pandemia, notificando la presencia de Covid-19 en todos los continentes, excepto en la Antártida. Hasta la fecha (24 de enero 2021) en el portal de la OMS se han registrado casi cien millones de casos confirmados y, más de 2.000.000 de decesos a nivel mundial.

Una diferencia importante entre estos CoVs es la vía de entrada a la célula huésped. MERS-CoV utiliza como receptor celular a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4 o CD26), presente en células epiteliales bronquiales no ciliadas y neumocitos tipo II. En cambio SARS-CoV y SARS-CoV-2 utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) como receptor celular e infecta principalmente células epiteliales bronquiales ciliadas y neumocitos tipo II⁽⁶⁾.

ORIGEN DEL SARS-COV-2

El genoma de SARS-CoV-2 comparte un 50% de homología con MERS-CoV; un 79,5%, con SARS CoV y, un 96,2% de identidad con el genoma de coronavirus de murciélago (CoV RaTG13), lo que

sugiere que tanto el SARS CoV-2 como el CoV de murciélago podrían compartir un ancestro común^(4,14).

Como muchos de los primeros casos de Covid-19 estaban relacionados con el mercado de Wuhan, es posible que una fuente de origen animal estuviese presente en el lugar y dada la alta similitud con los CoVs de murciélagos, se sospecha al igual que con otros coronavirus humanos, que el murciélago es el huésped natural y el origen del SARS-CoV-2.

Si bien el RaTG13 sigue siendo el coronavirus más cercano a SARS-CoV-2, los coronavirus de pangolines también tienen alta similitud, incluso en residuos claves del RBD (*receptor binding domain*) de Spike, por lo tanto, también podrían estar implicados en la transferencia del virus, comportándose como hospedero secundario. Otras líneas de investigación creen más probable que esta similitud entre pangolín-CoV y SARS-CoV-2 se deba a una fuerte selección natural que generó una identidad de residuos aminoacídicos en forma paralela y no necesariamente a una recombinación entre ellos⁽¹⁵⁾.

Como ya se mencionó, SARS-CoV y SARS CoV-2 comparten similitud en sus genomas, pero difieren en cinco de seis residuos claves del RBD, siendo el de SARS-CoV-2 más afín al ACE-2 de los humanos; sin embargo, los análisis computacionales predicen que esta interacción no es ideal para la unión de Spike al ACE-2. Esta evidencia apoya que el SARS-CoV-2 no es producto de una manipulación intencional, sino que es el resultado de la selección natural por transferencia zoonótica directa a través de un hospedero intermedio o por selección natural entre los mismos seres humanos posterior a la transferencia zoonótica. Una vez en el ser humano, puede haber adquirido características genómicas favorables que facilitan su virulencia y propagación dentro de la especie^(14,16).

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE SARS-COV-2

SARS-CoV-2 es un coronavirus de forma redondeada de 60-140 nm de diámetro. Al igual que en otros CoVs, la nucleocápside protege al genoma de hebra única de ácido ribonucleico con polaridad positiva (+ssARN), la cual puede unirse directamente a los ribosomas celulares para traducirse a proteína, ya que tiene orientación 5'→3' igual que un ARN mensajero celular (ARNm). Contiene al menos diez marcos de lectura abiertos (ORF) que abarcan aproximadamente 30.000 nucleótidos. La mayoría son conservados en otros coronavirus, excepto el ORF 8 y el ORF 10, presentes solo en SARS-CoV-2. El primer ORF (ORF1a y 1b) abarca aproximadamente dos tercios del genoma y codifica la poliproteína 1a/1ab, la cual es posteriormente procesada por proteasas virales en dieciséis proteínas no estructurales o “nsp”, que son altamente conservadas entre los CoVs y desempeñan funciones en la replicación y ensamblaje de viriones. Además participan en la patogénesis viral, modulando la transcripción y contrarrestando la respuesta antiviral mediada por interferón (IFN-I)⁽¹⁷⁾.

Por otro lado, el tercio distal, donde se encuentran los ORF restantes, codifica proteínas estructurales, las cuales son más diversas y tienen mayor capacidad de adaptarse a nuevos huéspedes. Entre ellas destaca la glicoproteína Spike (S), la proteína de envoltura (E), de membrana (M) y la nucleocápside (N). Al igual que en otros CoVs, S, M y E se encuentran incrustadas en la bicapa lipídica derivada de la membrana de la célula huésped, rodeando la cápsula viral^(3,6). El genoma del SARS-CoV-2 carece del gen hemaglutinina esterasa, que es característico de algunos beta-CoVs^(1,17).

Las principales funciones de las proteínas estructurales presentes en SARS-CoV-2 se detallan a continuación^(3,4,6,7,10,13,18):

- **Nucleocápside (N):** Proteína que contiene dos dominios altamente fosforilados que se unen al genoma de ARN viral para brindarle estabilidad y darle la forma helicoidal. Además participa en el ensamblaje y la liberación del virus, interactuando con la proteína M y nsp3.
- **Spike (S):** Glicoproteína transmembrana que media la interacción entre el virus y los receptores de superficie de la célula huésped. Spike es escindida en subunidades S1 y S2. S1 compone el dominio externo y tiene la función de unión al receptor celular. En este lugar se encuentra el RBD, lugar específico de interacción entre el virus y el receptor celular. S2 compone el dominio transmembrana que da soporte estructural y media la fusión de las membranas virales y celulares.
- **Proteína de matriz (M):** Proteína transmembrana que tiene función estructural que le permite dar forma a los viriones, promueve la curvatura de la membrana y se une a la nucleocápside para estabilizarla.
- **Proteína de envoltura (E):** Proteína transmembrana de expresión abundante en la célula infectada, pero sólo una pequeña porción se incorpora a la envoltura del virión. Se le han asociado tres funciones: participación en el ensamblaje viral interactuando con la proteína M; participación en la liberación de los viriones donde su dominio transmembrana tendría un rol esencial y por último, su función como canal iónico, necesario para la patogénesis viral.

Se han analizado muestras de cientos de pacientes infectados alrededor del mundo con secuenciación genómica de alto rendimiento. Esta información se ha concentrado en la base de datos de genoma del National Center for Biotechnology Information (NCBI), destacando una identidad entre los SARS-CoV-2 que alcanza un promedio del 99,9%, coincidiendo en que se trata de un β-coronavirus

con un genoma completo que está en el rango de 26 a 32 kb con un promedio de 29,9 kb^(14,15).

Al comparar las proteínas codificadas por SARS-CoV-2 con CoVs de alta homología, se encontró una diferencia significativa en la proteína S, la cual es más larga en SARS-CoV-2 con respecto a otros coronavirus. La subunidad S1 de la misma comparte el 70% de la identidad de secuencia con los CoV. Las diferencias radican en el subdominio externo. Específicamente la mayor variación estructural de Spike se encuentra en el RBD. En contraste, la subunidad S2 comparte 99% de identidad en la secuencia con otros CoVs.

Una característica distintiva del SARS CoV-2 es la presencia de un sitio de clivaje polibásico en la unión entre S1 y S2 que contiene múltiples residuos de arginina que no se encuentra en CoVs estrechamente relacionados. Este sitio polibásico se encuentra mucho más expuesto en la superficie de la proteína Spike de SARS-CoV-2, facilitando la interacción con furinas y otras proteasas (catepsina L, catepsina B y cisteína endosómica), permitiendo una separación mucho más efectiva de S1 y S2. Esto es determinante en la infectividad viral, ya que facilita la interacción y fusión de las células hospederas con el virus.

En cambio, otros CoVs albergan un sitio de clivaje monobásico, el cual es activado por el TMPRSS2 o por proteasas con un perfil de expresión limitado al tracto respiratorio y digestivo, por lo tanto, la replicación viral y la infección se limita a estos órganos y es menos probable una enfermedad diseminada.

SARS-CoV-2 conserva los glicanos ligados a la O. Estas estructuras podrían crear un dominio “similar a la mucina” que protege los epítomos de la proteína S, permitiendo de cierta forma la evasión de la respuesta inmune, interponiéndose a los an-

ticuerpos neutralizantes específicos contra los coronavirus^(16,19).

VIRULENCIA

El SARS-CoV-2 es más infeccioso en comparación con sus antecesores. Posiblemente en el proceso de selección natural en hospederos intermedios y también en el humano, haya adquirido algunas o todas las mutaciones necesarias para una transmisión mucho más eficiente en nuestra especie⁽¹⁷⁾.

La unión del virus con los receptores de la célula huésped es determinante en la patogénesis de la infección. El SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, requiere de ACE-2 como receptor para entrar en la célula. A pesar de esta similitud, los datos epidemiológicos y clínicos sugieren que el espectro de la enfermedad y la eficiencia de transmisión de SARS-CoV-2 es mayor que para SARS-CoV⁽⁴⁾.

Su potencial altamente patógeno de virulencia y transmisibilidad podría explicarse por las diferencias estructurales y algunas características propias de la proteína Spike de SARS-CoV-2, las que se detallan a continuación:

1. La superficie de interacción entre Spike y ACE-2 se compone de catorce aminoácidos ubicados específicamente en el RBD. De estos catorce residuos, ocho son estrictamente conservados en todas las cepas del SARS-CoV-2, por tanto, se puede deducir que esos aminoácidos son elementos beneficiosos en la interacción con el hospedero.

De los seis aminoácidos restantes, cinco son diferentes entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, lo que le conferiría a este último mayor afinidad de unión a ACE-2, sin llegar a ser completamente óptima. Curiosamente estos seis residuos de aminoácidos críticos son idénticos entre el pangolín-CoV y el SARS-CoV-2⁽¹⁵⁾.

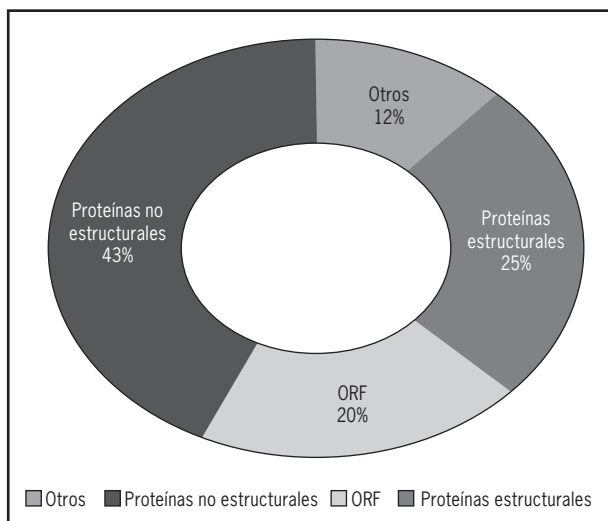
2. Se ha demostrado que los nuevos sitios de glicosilación exhibidos exclusivamente en la proteína S de SARS-CoV-2 podrían ser utilizados por el virus para interactuar con sus receptores y brindarle mayor estabilidad a la unión. Por lo tanto, la glicosilación de la proteína S puede desempeñar un papel importante en el aumento de la infectividad del SARS-CoV-2^(1,20).
3. La proteína S de SARS-CoV-2 tiene nucleótidos adicionales río arriba del sitio de clivaje, formando un sitio de clivaje polibásico. Este sitio es reconocido y activado por proteasas como la furina, que se expresa en múltiples órganos, por lo tanto, SARS-CoV-2 puede generar infección extrapulmonar, afectar de forma sistémica a un organismo y causar una enfermedad masiva. La presencia de este sitio facilita la exposición de la proteína S, aumentando la eficiencia de propagación del SARS-CoV-2. Además, la optimización del clivaje entre S1 y S2 aumenta la interacción y la fusión entre célula-célula, incluso en mayor medida que la de virus-célula, lo que beneficia una propagación tisular del virus^(13,16,19).

VARIANTES GENÉTICAS

Desde que se inició el brote de Covid-19 a finales de 2019, el SARS-CoV-2 ha adquirido mutaciones en todo su genoma. Se han detectado más de 1.500 mutaciones distribuidas en al menos 149 sitios diferentes del genoma viral, por lo tanto, ya hay cientos de cepas de SARS-CoV-2 extendidas por todo el mundo. Los análisis en esta materia determinan una tasa de sustitución de nucleótidos moderada, con un promedio de 5×10^4 sustituciones por sitio por año⁽¹⁵⁾.

Como se grafica en la Figura 2, del total de sustituciones identificadas, un 43% se encuentra en la región que codifica para la poliproteína; 25% se encuentran en proteínas estructurales (S > N > M > E) y alrededor de 20%, en regiones de los

Figura 2. Representación de porcentaje de mutaciones según sitio genómico de SARS-CoV-2



ORF: *Open read frame* (marcos de lectura abiertos)

ORF⁽²¹⁾. Spike es la mediadora de la interacción del virus con el hospedero, por lo tanto, mutaciones en este sector a pesar de no ser las más prevalentes, son las más significativas en términos de la infectividad.

El análisis genético de población de cientos de cepas de SARS-CoV-2 indicaron que estos virus evolucionaron en dos subtipos prevalentes que están bien definidos, ubicados en la posición 8.782 (C >T en ORF 1ab) y 28.144 (T > C en ORF 8). Por un lado, está el haplotipo “CT”, definido como tipo “L” (porque la tiamina 28.144 codifica la leucina) y por otro lado, está el haplotipo “TC”, definido como tipo “S” (porque la citosina 28.144 codifica para la serina).

La prevalencia del tipo L (70%) es mayor que la de tipo S (30%). La cepa S es la versión “original”, mientras que la cepa L sería una derivación de la cepa S.

Las cepas del tipo L son evolutivamente más agresivas, contagiosas y con más carga mutacional. Curiosamente esta cepa era la más prevalente en

las primeras etapas del brote en Wuhan, pero su frecuencia disminuyó desde fines de enero 2020. La intervención humana podría haber ejercido una presión selectiva mayor en este subtipo; en cambio, en el subtipo S, la presión selectiva pudo ser menor^(10,15,22).

El desarrollo de nuevas variantes genéticas ocurre principalmente en los sitios cercanos al dominio de unión al receptor (RBD) en la proteína S, los cuales pueden ser causados por mutación, selección natural y/o recombinación génica. A través de estudios detallados de neutralización, se ha determinado la importancia biológica de las variantes naturales. Su infectividad puede variar en el rango de 4 a 100 veces mayor que la cepa originaria de Wuhan. Las variaciones localizadas en el RBD interfieren principalmente en la capacidad de neutralización por anticuerpos.

La mutación más frecuente en este sector es D614G. Esta puede encontrarse de forma individual o asociada a otras mutaciones. Ambas formas se asocian significativamente a mayor infectividad⁽²⁰⁾.

Desde mediados de diciembre 2020 circula una nueva cepa identificada en Reino Unido, Sudáfrica, Brasil y Japón, que fue llamada SARS-CoV-2 VUI. La mutación más descrita en esta cepa es N501Y, que tiene una ubicación estratégica precisamente en los seis aminoácidos claves del RBD. Esta mutación se asocia con un aumento significativo de la transmisibilidad que oscila entre un 40-70%.

Recientemente se ha identificado otra variante sudafricana que además porta la mutación E484K. Esta mutación también ubicada en el RBD intercambia la carga de una cadena lateral, lo que alteraría significativamente la complementariedad electrostática de la unión de anticuerpos a esta región y que tendría un impacto negativo en la capacidad neutralizante de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, ya sea en pacientes que ya desarrollaron Covid-19 o en aquéllos que serán inmunizados con vacunas contra SARS-CoV-2. Aún es materia de discusión, pero esta variante podría tener una menor eficacia con las vacunas en desarrollo⁽²³⁾.

REFERENCIAS

1. Culp WC. Coronavirus disease 2019: In-home isolation room construction. *A A Pract* 2020;14:e01218.
2. Halaji M, Farahani A, Ranjbar R, Heiat M, Dehkordi FS. Emerging coronaviruses: First SARS, second MERS and third SARS-CoV-2. *Epidemiological updates of Covid-19. Infez Med* 2020;28:6–17.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418–23.
4. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 2020;42:3–11.
5. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A brief overview. *Anesth Analg* 2020;131:93–6.
6. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet] 2019;17:181–92.
7. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and Sars-Cov-2. *Turkish J Med Sci* 2020;50(SI-1):549–56.
8. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020;16:1686–97.
9. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS *et al.* Coronavirus disease 2019–Covid-19. *Am Soc Microbiol* 2020;33:1–48.
10. Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S *et al.* Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:89.
11. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44.
12. Kaul D. An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus – Molecular biology, epidemiology and clinical implications. *Curr Med Res Pract* [Internet] 2020;10:54–64.
13. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS *et al.* SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med* 2020;28:174–84.
14. Yan-Rong Guo, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong, Yuan-Yang Tan, Shou-Deng Chen, Hong-Jun Jin *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:1–10.
15. Tang X, Wu, ChangchengLi X, Song Y, Yao X, Wu X *et al.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* [Internet] 2020;1–24.
16. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450–2.
17. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet] 2020;1866:165878.
18. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of Covid-19. *J Pharm Anal* [Internet] 2020;10:102–8.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell* 2020;78:779-784.e5.

20. Wang L, Wang L, Zhuang H. Profiling and characterization of SARS-CoV-2 mutants' infectivity and antigenicity. *Signal Transduct Target Ther* [Internet] 2020;5:1–2.
21. Islam MR, Hoque MN, Rahman MS, Alam ASMRU, Akther M, Puspo JA, *et al.* Genome-wide analysis of SARS-CoV-2 virus strains circulating worldwide implicates heterogeneity. *Sci Rep* [Internet] 2020;10:1-9.
22. Yap PSX, Tan TS, Chan YF, Tee KK, Kamarulzaman A, Teh CSJ. An overview of the genetic variations of the SARS-CoV-2 genomes isolated in southeast asian countries. *J Microbiol Biotechnol* 2020;30:962–6.
23. Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson N V, Paciello I *et al.* SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing Covid-19 convalescent plasma. 2020 Dec 28;2020.12.28.424451.

CORRESPONDENCIA



Dra. Dayanne Isler Isler
Sección de Inmunología, Alergias y VIH
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
E-mail: dayanneisler@gmail.com
Fono: 562 2978 8567