

¿Es posible que nuestra generación enfrente una nueva pandemia causada por otro Coronavirus?

Is it possible that our generation will deal a new pandemic caused by another Coronavirus?

Michael Edward Miller^{1,a}, Soledad Palameta^{1,b}, Pedro Henrique Talassi^{1,c}, Clarice Weis Ams^{1,d}, Paulo Vitor Marques Simas^{1,e}

¹ Laboratorio de Virología. Departamento de Genética, Evolución, Microbiología e Inmunología. Instituto de Biología, Universidad de Campinas. Sao Paulo, Brasil.

^a Magister en genética y biología molecular, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0722-9014>

^b Doctora en ciencias, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2357-1207>

^c Estudiante de ciencias biológicas, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-9075>

^d Doctora en medicina veterinaria, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7308-460X>

^e Doctor en genética y biología molecular, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2241-6915>

An Fac med. 2022;83(2). / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i2.23009>

Correspondencia:

Paulo Vitor Marques Simas
simaspvm@gmail.com

Recibido: 23 de mayo 2022

Aprobado: 10 de junio 2022

Publicación en línea: 22 de junio 2022

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Miller ME, Palameta S, Henrique P, Weis C, Marques P. ¿Es posible que nuestra generación enfrente una nueva pandemia causada por otro Coronavirus?. An Fac med. 2022;83(2): . DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i2.23009>.

Resumen

La actual pandemia de COVID-19 fue inducida por la emergencia de un coronavirus en un animal reservorio. De esta manera, es de gran importancia conocer como ocurre la evolución de estos agentes virales en la naturaleza. En este artículo, son presentados los principales mecanismos asociados a la evolución de los coronavirus considerando las especies de animales que actúan como reservorios o huéspedes evolutivos, los mecanismos genéticos virales arrollados en la generación de variantes virales y la contribución de las acciones humanas que puedan generar nuevos coronavirus recombinantes con potencial pandémico. Considerando los puntos discutidos en este artículo, concluimos que la generación de nuevos coronavirus podrá ser evitada con la implementación de políticas públicas que propongan acciones de salud única y así solo habrá salud humana habiendo salud ambiental y salud animal.

Palabras clave: Coronavirus; COVID-19; Evolución Biológica; Interacciones Huésped-Patógeno; Salud Única (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

The current COVID-19 pandemic was induced by the emergence of a coronavirus from an animal as a reservoir. Thus, it is of great importance to know how the evolution of these viral agents occurs in the nature. In this article, the main mechanisms associated with the evolution of coronaviruses were presented, indicating the animal species that act as reservoirs or evolutionary hosts, the viral genetic mechanisms involved in the generation of viral variants, the contribution of human actions to generate recombinant coronaviruses with pandemic potential. From the points discussed in the article, we conclude that the generation of new coronaviruses can be avoided with the implementation of public policies that propose health actions and thus there will only be human health if there is environmental health and animal health.

Keywords: Coronavirus; Coronavirus Infections; Biological Evolution; Host-Pathogen Interactions; One Health (source: MeSH NLM).

LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus (reino: Riboviria; Filo: Incertae sedis; y orden: Nidovirales; familia Coronaviridae; subfamilia Orthocoronavirae; géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus) ⁽¹⁾ son virus envueltos (120 nm de diámetro) con simetría helicoidal que consisten en un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva con un tamaño que oscila entre 26 a 36 kb. La envoltura presenta una morfología variable de esférica a pleomórfica y es rica en glicoproteínas proyectadas en forma de espigas de 20 nm lo que le confiere las propiedades características del nombre – corona ⁽²⁾.

PRINCIPALES MECANISMOS ASOCIADOS CON LA EVOLUCIÓN DE LOS CORONAVIRUS EN LA NATURALEZA

Los animales como reservorio o huéspedes evolutivos

Los animales salvajes, especialmente los mamíferos y las aves, han sido identificados como reservorios de una gran diversidad de virus, de la mayoría de los cuales no tenemos ningún conocimiento, a pesar de saber que estos virus circulan con facilidad en sus nichos específicos. Generalmente, estos virus son silenciosos o asintomáticos en sus huéspedes naturales y experimentan frecuentes eventos de cambio de huésped entre especies de animales o entre especies de animales y humanos, un proceso que puede implicar cambios en las células o tejidos que infectan los virus (tropismo viral) ⁽³⁾ (tabla 1). Dichos cambios han resultado en nuevas enfermedades animales (como la enfermedad por coronavirus bovino 6 y la enfermedad por coronavirus canino 7) y enfermedades humanas (como OC438 y 229E9). Se propone que el agente etiológico del COVID-19, el SARS-CoV-2, se originó en los murciélagos y pasó a los humanos a través de un huésped reservorio intermedio ⁽⁴⁾.

Se sabe que siete coronavirus infectan a los humanos, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 que causan enfermedades graves, mientras que HKU1, NL63, OC43 y 229E causan síntomas más leves en la

mayoría de los pacientes ⁽⁵⁾. Un nuevo estudio, realizado por la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Michigan, en Estados Unidos, señala que cuatro tipos de coronavirus que infectan humanos son responsables por causar problemas respiratorios y que suelen ser estacionales, lo que significa que tienen un pico de casos en temporadas específicas como en invierno. Los siete tipos de coronavirus, que han sido reconocidos como patógenos respiratorios humanos, históricamente se registran en enfermedades respiratorias más leves.

El SARS-CoV-2, junto con el SARS-CoV y el MERS-CoV, forman parte del género Betacoronavirus. Un estudio mostró que el SARS-CoV-2 posee una mayor similitud (88% de identidad) con dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21), recolectados en 2018 en Zhoushan, este de China, que con SARS-CoV (alrededor del 79 %) y MERS-CoV (alrededor del 50 %) ⁽⁶⁾. Otro estudio ha demostrado que el genoma del SARS-CoV-2 es un 91,02 % similar al de Pangolin-CoV, a pesar de tener una mayor identidad del 96,2 % entre el SARS-CoV-2 y otro coronavirus de murciélago (RaTG13) ⁽⁷⁾. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 se originó en los murciélagos y podría tener pangolines como especie huésped intermediaria, ya que cinco residuos de aminoácidos clave (LFQNY) en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S, involucrados en la interacción con humanos El receptor ACE2, son similares entre Pangolin-CoV y SARS-CoV-2, pero no con RaTG13 ⁽⁷⁾.

Existe un riesgo anticipado de que el SARS-CoV-2 se propague a otros mamíferos silvestres, incluyendo los grandes simios ⁽⁸⁾, los murciélagos en diferentes ubicaciones geográficas ⁽⁹⁾, y los felinos ⁽¹⁰⁾, amenazando la industria del turismo de vida silvestre en muchos países. Aunque los huéspedes intermediarios, como las civetas, se han asociado con los brotes de SARS-CoV, estos animales exhibieron edema pulmonar e inflamación en respuesta a la infección por coronavirus relacionados con el SARS-CoV-2 ^(4,11), lo que sugiere que no son verdaderos reservorios de estos coronavirus. Por otro lado, los murciélagos no muestran síntomas clínicos de la enfermedad cuando se

infectan con la mayoría de los virus, aunque existen algunas raras excepciones.

Varios hallazgos confirman características biológicas particulares de los murciélagos que permiten que estos mamíferos actúen como reservorios excepcionales albergando más patógenos zoonóticos que cualquier otra especie de mamífero conocida ^(9,12). Los murciélagos poseen varias adaptaciones metabólicas y patrones de flujo de aire optimizados para eludir los gastos de alta energía que de otro modo podría conducir al hambre y la muerte. Una adaptación clave es la marcada alteración de la frecuencia cardíaca, que aumenta de 4 a 5 veces durante vuelo a un máximo de 1.066 pulsaciones por minuto. Para compensar altos niveles de estrés cardíaco, se induce bradicardia cíclica durante 5 a 7 min varias veces por hora durante el descanso, que puede conservar hasta un 10% de energía disponible ^(13,14). Por otro lado, estudios recientes sobre la inmunidad innata y adaptativa de los murciélagos proporcionan información de como la tolerancia inmune de estos animales puede ser responsable sobre la relación entre los murciélagos y los virus y como los humanos huéspedes se tornan susceptibles a las infecciones ^(15,16,17).

Una hipótesis propuesta sugiere que los murciélagos pueden controlar replicación viral al principio de la respuesta inmune, a través de mecanismos antivirales que involucran genes estimulados por interferón, conocidamente por los iniciales en inglés ISGs. En comparación con los humanos, muchas especies de murciélagos expresan constitutivamente IFN α basal y varios ISGs por IFN antes de la estimulación. Esto puede estar regulado por factores reguladores de IFN (IRF) que lleva a respuestas antivirales en murciélagos. Además, varios genes antivirales, como RNASEL, son inducida por IFN en murciélagos, pero no en otros mamíferos o han sufrido presión de selección para alterar potencialmente la función ^(18,19,20).

No obstante, durante el brote actual de COVID-19 se observó que existe el riesgo de repercusiones o transmisión zoonótica (antropozoonótica) ‘inversa’ de humano a animal, como lo demostraron los brotes de COVID-19 en visones de granjas en los Países Bajos, seguidos por

la transmisión de animal a humano del virus SARS-CoV-2 ⁽²¹⁾. También se han observado infecciones antropozoonóticas de SARS-CoV-2 de dueños de mascotas a perros y gatos domésticos ^(22, 23), y a tigres y leones alojados en zoológicos ⁽²⁴⁾.

El coronavirus SARS-CoV-2 se detectó en más del 35% de los 360 venados de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) testados en el noreste de Ohio (EE.UU.). Se encontraron al menos tres cepas virales humanas en los animales junto con evidencia de transmisión de venado a venado. Estos hallazgos sugieren que estos animales pueden ser un reservorio evolutivo de SARS-CoV-2 y podrían facilitar la aparición de nuevas variantes ⁽²⁵⁾.

Mecanismos genéticos virales arrollados en la generación de variantes virales

Muchos son los mecanismos genéticos asociados a la evolución de patógenos en la naturaleza, dentro de ellos las mutaciones puntuales y las recombinaciones son las más comunes (figura 1). Las mutaciones corresponden a cambios puntuales en el genoma viral, y debido a la presión selectiva ejercida por el sistema inmunológico del huésped, podrán modificar las características del virus.

Otro mecanismo más común en la evolución de los coronavirus es la recombinación, que es un proceso natural que reúne nuevas combinaciones de material genético y, por lo tanto, nuevas cepas virales, a partir de dos cepas de virus parentales similares no idénticas. Esta recombinación ocurre cuando diferentes cepas coinfectan un animal individual, con secuencias de cada cepa parental en la composición genética del virus de la

progenie. La recombinación homóloga se ha demostrado previamente en muchos virus importantes, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la peste porcina clásica y en toda la familia Coronaviridae. La recombinación en la región génica que codifica la proteína espiga S se ha implicado en la generación de SARS-CoV-2, aunque las investigaciones aún están en curso ⁽²⁶⁾.

Las mutaciones y las recombinaciones ocurren millones de millones de veces en cada huésped que fue infectado por dos linajes o variantes de coronavirus. Linaje es un grupo de virus estrechamente relacionados con un ancestro en común y variante es un genoma viral (código genético) que puede incluir una o más mutaciones. En algunos casos, un grupo de variantes con cambios genéticos similares, como una linaje o grupo de linajes, puede ser definido por las organizaciones de salud pública como variante bajo monitoreo (VBM, por sus siglas en inglés), variante de preocupación (VOC, por sus siglas en inglés) o variante de interés (VOI, por sus siglas en inglés) debido a atributos y características compartidas que pueden requerir medidas de salud pública ⁽²⁷⁾.

El hombre como principal fuerza motriz de la generación de variantes de coronavirus en la naturaleza

Las zoonosis, enfermedades naturalmente transmisibles entre animales y humanos, han existido siempre y actualmente han sido alarmas por las pandemias recientes, como la del ébola con varios brotes desde 1976, con posible aparición en murciélagos; la “enferme-

dad de las vacas locas” en la década de 1990, en la que se cree que el ganado se infectó al alimentarse con harina de carne y huesos de otro ganado; gripe aviar (2005) y porcina (2009); y también los recientes brotes de Dengue, Fiebre Amarilla, Fiebre Mayaro, Zika y Chikungunya, todos vinculados al mosquito *Aedes aegypti*.

La pandemia del SARS-CoV-2, es la tercera de coronavirus en los últimos 20 años. El primero fue el SARS-CoV en 2003, originado en gatos civetas infectados por murciélagos y la segunda fue el MERS-CoV en 2012 originado en vendedores ambulantes. Así, se observa la importancia de la investigación en la seguridad y bioseguridad en el área de salud, en especial la de los animales, como una tecnología gubernamental con alcance global.

Se cree que ciertos factores estresantes en los murciélagos, como enfermedades o pérdida de hábitat para ejemplo, puedan causar la interrupción de la coexistencia virus-sistema inmunológico que ellos poseen. Por lo tanto, trastornar este equilibrio puede inducir la multiplicación del virus, aumentando su virulencia y permitiendo la transmisión a otros huéspedes ⁽²⁸⁾. Entre las intervenciones humanas observadas está el manejo de animales, refiriéndose a zoológicos, grandes ferias y mercados populares, en los que la propagación de patógenos es alta, por ser espacios con animales silvestres de diferentes regiones confinados en pequeñas áreas. La bioseguridad en estos lugares es sumamente importante para que no se transmitan nuevas enfermedades a humanos y a otros animales. Además, la deforestación descontrolada

Tabla 1. Los Coronavirus como zoonosis.

| Especie de coronavirus detectada en humanos | Reservorio | Huésped intermedio | Enfermedad en humanos |
|---|-------------|--------------------|---|
| HCov-nl63 | Murciélagos | ¿? | Enfermedad respiratoria de grado leve o moderado |
| HCov-229e | | Camélidos | |
| HCov-oc43 | Ratones | Ganado | Enfermedad respiratoria aguda en gran parte de los infectados |
| HCov-HKU | | ¿? | |
| SARS- Cov | Murciélagos | Algalia | Enfermedad respiratoria aguda en gran parte de los infectados |
| MERS- Cov | | Camélidos | |
| SARS- Cov-2 | | ¿? | |

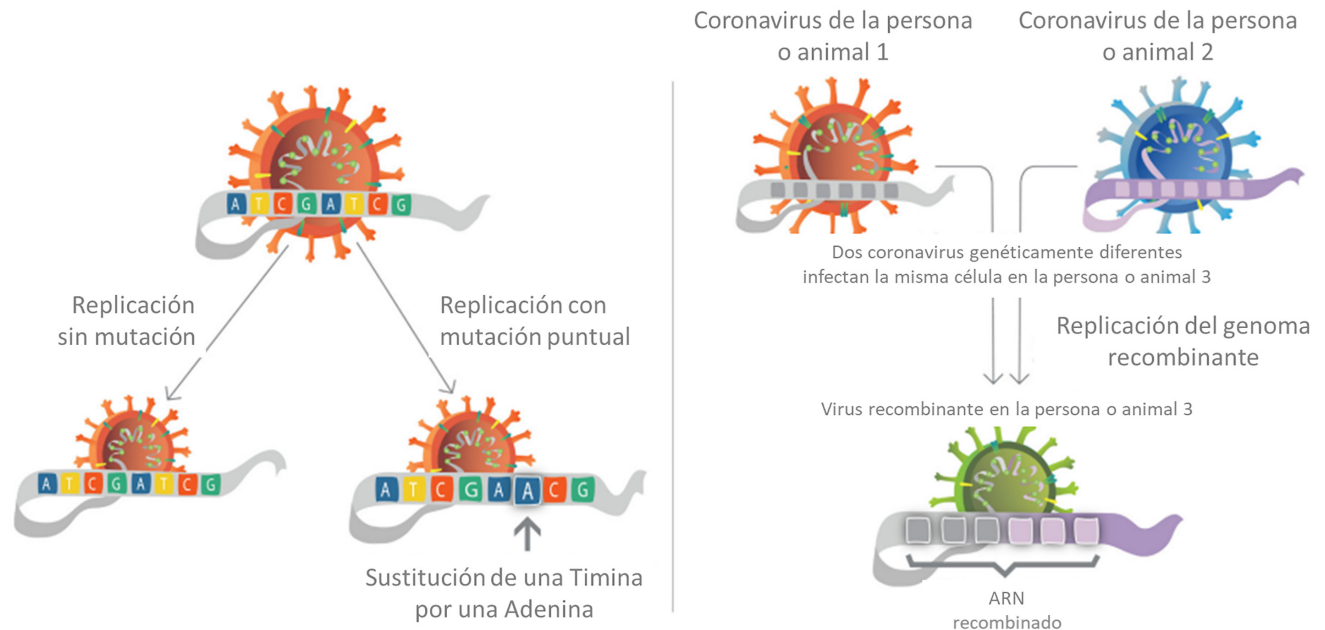


Figura 1. Mutaciones puntuales y recombinaciones como mecanismos genéticos en la evolución de los coronavirus.

Figura adaptada de: Margarida Duarte, Teresa Nogueira, Ana Botelho, Sandra Cavaco, Ana Duarte, Patrícia T. Santos, Rita de Sousa. Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária. Coronavírus dos animais e do Homem. Evolução e patogenia do vírus e prevenção de doença. Disponible en: https://projects.inia.pt/coronavirus/images/CORONAVI%CC%81RUS%20dos%20animais%20e%20do%20Homem_high3.pdf

deja a los humanos más vulnerables a las enfermedades, ya que los animales presentes en el ambiente destruido migran a las regiones urbanas.

Avanzando en este tema, llama la atención el hecho de que los animales salvajes pueden ser el punto de origen del 70% de los patógenos zoonóticos conocidos, y aún pueden ser asintomáticos. Por lo tanto, se destaca la importancia de discutir aspectos relacionados con la bioseguridad, ya que es un término que se refiere a minimizar los riesgos de transmisión de agentes biológicos o microbiológicos a animales o humanos. En el contexto actual, es necesario profundizar la discusión sobre hasta qué punto el ser humano es capaz de interferir en la naturaleza, ya que la destrucción de los recursos naturales para expandir los sectores agrícola, industrial y urbano, dio lugar al inicio de lo que los científicos llaman la sexta extinción masiva de la vida en la Tierra en cuatro mil millones de años en el planeta. Por lo tanto, se hacen necesarias acciones efectivas sobre las causas de la interferencia humana en la naturaleza, a través de propuestas y so-

luciones capaces de mitigar los impactos ambientales.

SI NO HAY CAMBIOS EN LAS ACCIONES HUMANAS, TENDREMOS MÁS CORONAVIRUS RECOMBINANTES CON POTENCIAL PANDÉMICO EN NUESTRA GENERACIÓN

Además de instigar el cambio de huésped, la recombinación en diferentes regiones del genoma del virus también podría introducir nuevos fenotipos en las cepas de coronavirus que ya son infecciosas para los humanos. Hay al menos siete regiones potenciales para recombinación en las regiones de la replicasa y de la espiga en el genoma del SARS-CoV, con posibles virus asociados de recombinación de una variedad de otros coronavirus de mamíferos y humanos. Los eventos de recombinación entre dos cepas asociadas compatibles en un huésped compartido podrían conducir a futuros coronavirus novedosos, ya sea al permitir que las cepas de mamíferos preexistentes infecten a los humanos o al agregar nuevos fenotipos que surgen de diferentes alelos a las cepas preexistentes que afectan a los humanos (26). Estudios están siendo realizados para predecir anfitriones mamíferos de múltiples coronavirus, con el objetivo de determinar qué especies pueden ser reservorios no identificados de coronavirus, cuáles son los huéspedes más probables, en que especies puede ocurrir la recombinación, qué coronavirus tienen más probabilidades de coinfectar anfitriones, y por lo tanto actúan como fuentes para futuros virus nuevos (26).

El hombre es el centro de la dinámica de circulación de los patógenos en la naturaleza (figura 2). De esta manera, sus acciones pueden cambiar las fuerzas evolutivas asociadas a la emergencia de nuevos patógenos con potencial pandémico. Por lo tanto, así como podría ocurrir para otros agentes patogénicos, la generación de nuevos coronavirus podrá ser evitada con la implementación de políticas públicas que propongan acciones de salud única. Solamente existirá salud humana si el hombre contribuye con la salud ambiental y la salud animal.

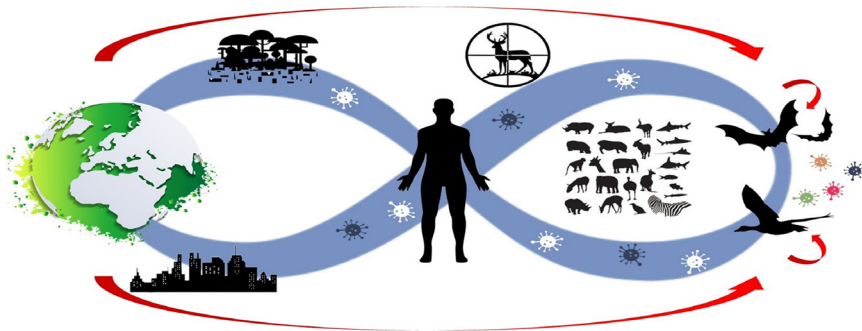


Figura 2. La dinámica de circulación de los patógenos en la naturaleza. El hombre es el centro de un ciclo, que podrá ser virtuoso o vicioso. La destrucción del medio ambiente, la urbanización excesiva y la interferencia en los nichos ecológicos de animales clave como aves y murciélagos son esenciales para la emergencia de patógenos con potencial pandémico.

Agradecimientos

Al Dr. Cesar Cabezas por su asesoría y colaboración en la presentación del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, Orton RJ, Siddell SG, Smith DB. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D708-D717. DOI: 10.1093/nar/gkx932
- Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. *Virus Taxonomy* ed.VIII. Amsterdam: Elsevier academic press; 2005: 937-955.
- He B, Li Z, Yang F, Zheng J, Feng Y, Guo H, et al. Virome Profiling of Bats from Myanmar by Metagenomic Analysis of Tissue Samples Reveals More Novel Mammalian Viruses. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e61950. DOI: 10.1371/journal.pone.0061950
- Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020 Jul;583(7815):282-285. DOI: 10.1038/s41586-020-2169-0
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020 Apr 6;30(7):1346-1351. DOI: 10.1016/j.cub.2020.03.022
- Gillespie TR, Leendertz FH. COVID-19: protect great apes during human pandemics. *Nature.* 2020 Mar;579(7800):497. DOI: 10.1038/d41586-020-00859-y
- Olival KJ, Cryan PM, Amman BR, Baric RS, Blehert DS, Brook CE, et al. Possibility for reverse zoonotic transmission of SARS-CoV-2 to free-ranging wildlife: A case study of bats. *PLoS Pathog.* 2020 Sep 3;16(9):e1008758. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008758
- Carvallo FR, Martins M, Joshi LR, Caserta LC, Mitchell PK, Cecere T, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in a Cat with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Viruses.* 2021; Jul 31;13(8):1510. DOI: 10.3390/v13081510
- Xiao H, Xu LH, Yamada Y, Liu DX. Coronavirus spike protein inhibits host cell translation by interaction with eIF3f. *PLoS One.* 2008 Jan 30;3(1):e1494. DOI: 10.1371/journal.pone.0001494
- Brook CE, Dobson AP. Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol.* 2015 Mar;23(3):172-80. DOI: 10.1016/j.tim.2014.12.004
- Muijres FT, Johansson LC, Winter Y, Hedenström A. Comparative aerodynamic performance of flapping flight in two bat species using time-resolved wake visualization. *J R Soc Interface.* 2011 Oct 7;8(63):1418-28. DOI: 10.1098/rsif.2011.0015
- O'Mara MT, Wikelski M, Voigt CC, Ter Maat A, Pollock HS, Burness G, et al. Cyclic bouts of extreme bradycardia counteract the high metabolism of frugivorous bats. *Elife.* 2017 Sep 19;6:e26686. DOI: 10.7554/eLife.26686.001
- Hayman DT. Bats as Viral Reservoirs. *Annu Rev Virol.* 2016 Sep 29;3(1):77-99. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042203
- Pavlovich SS, Lovett SP, Koroleva G, Guito JC, Arnold CE, Nagle ER, et al. The Egyptian Rousette Genome Reveals Unexpected Features of Bat Antiviral Immunity. *Cell.* 2018 May 17;173(5):1098-1110.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.070
- Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, Tan CW, Lim BL, Luko K, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol.* 2019 May;4(5):789-799. DOI: 10.1038/s41564-019-0371-3
- Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- β in bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Mar 8;113(10):2696-701. DOI: 10.1073/pnas.151824011
- De La Cruz-Rivera PC, Kanchwala M, Liang H, Kumar A, Wang LF, Xing C, Schoggins JW. The IFN Response in Bats Displays Distinctive IFN-Stimulated Gene Expression Kinetics with Atypical RNASEL Induction. *J Immunol.* 2018 Jan 1;200(1):209-217. DOI: 10.4049/jimmunol.1701214
- Clayton E, Munir M. Fundamental Characteristics of Bat Interferon Systems. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Dec 11;10:527921. DOI: 10.3389/fcimb.2020.527921
- Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(23):2001005. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005
- Abdel-Moneim AS, Abdelwhab EM. Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts. *Pathogens.* 2020 Jun 30;9(7):529. DOI: 10.3390/pathogens9070529
- Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, Tam KWS, Law PYT, To EMW, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020 Oct;586(7831):776-778. DOI: 10.1038/s41586-020-2334-5
- McAloose D, Laverack M, Wang L, Killian ML, Caserta LC, Yuan F, et al. From People to Panthera: Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo. *mBio.* 2020 Oct 13;11(5):e02220-20. DOI: 10.1128/mBio.02220-20
- Hale VL, Dennis PM, McBride DS, Nolting JM, Madden C, Huey D, et al. SARS-CoV-2 infection in free-ranging white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *bioRxiv [Preprint].* 2021 Nov 5:2021.11.04.467308. DOI: 10.1101/2021.11.04.467308
- Wardeh M, Baylis M, Blagrove MSC. Predicting mammalian hosts in which novel coronaviruses can be generated. *Nat Commun.* 2021 Feb 16;12(1):780. DOI: 10.1038/s41467-021-21034-5
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>. Fecha de acceso: 08 de junio del 2022.
- Rocha S, Hendrix J, Borenberghs D, Debyser Z, Hofkens J. Imaging the Replication of Single Viruses: Lessons Learned from HIV and Future Challenges To Overcome. *ACS Nano.* 2020 Sep 22;14(9):10775-10783. DOI: 10.1021/acsnano.0c06369