

A microscopic image showing numerous coronavirus particles. The particles are spherical with a distinct outer shell (envelope) and a darker, textured interior. They are scattered across the field of view, with some appearing in sharp focus and others blurred in the background. The color palette is primarily green and grey, with some blue highlights.

CORONAVIRUS: UNA EMERGENCIA VIRAL

/// JUAN FRANCISCO CONTRERAS CORDERO, CLAUDIA BERNARDETTE PLATA HIPÓLITO

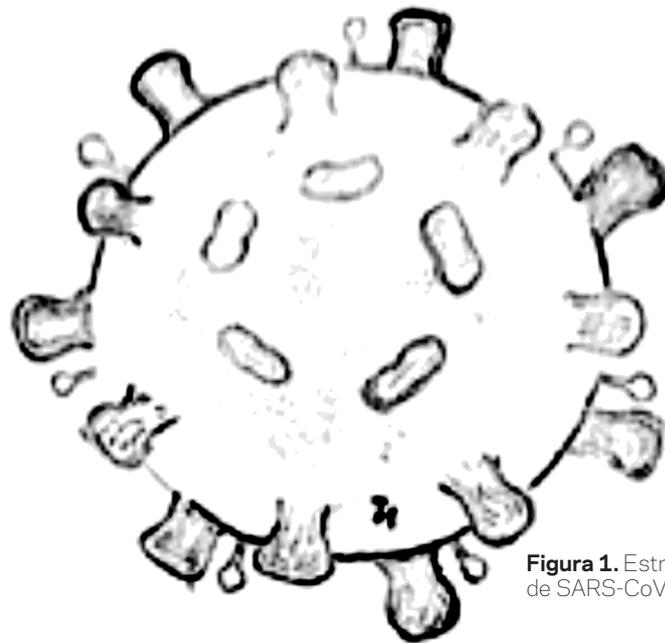


Figura 1. Estructura de SARS-CoV-2

RESUMEN

Los principales coronavirus humanos que amenazan la vida de la población humana son zoonóticos y existe evidencia de que los murciélagos son los principales reservorios de estos virus. La transmisión directa de los coronavirus a la población humana es poco común, sin embargo, estos virus pueden infectar múltiples especies animales siendo el humano el hospedero final. Los coronavirus humanos fueron descubiertos desde 1966. Sin embargo, solo se les asociaba con síntomas parecidos al resfriado común. La aparición del Síndrome agudo respiratorio severo en el 2002, del Síndrome respiratorio del Oriente Medio y actualmente un nuevo virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo por coronavirus conocido como SARS-CoV-2, mostró al mundo la necesidad de reforzar las estrategias de prevención y control de estas infecciones virales. Actualmente, el SARS-CoV-2 es responsable de la pandemia mundial conocida como COVID-19 que a la fecha ha infectado más de un millón de personas y es responsable de más de 60,000 muertes. Tres factores pueden ser importantes para determinar la alta tasa de transmisibilidad del virus: la adherencia, la penetración y el sitio de replicación del virus dentro de las células. Los cuales son elementos a estudiar para contar con mejores estrategias de prevención y control de estos virus.

HISTORIA DE LOS CORONAVIRUS

Identificado por primera vez en 1937 en aves, pronto fue descubierto que estos virus pueden infectar además de las aves a un gran número de mamíferos incluyendo a los humanos (Beaudette et al., 1937). En 1966 se identificó al primer coronavirus humano, el cual recibió el nombre de *coronavirus 229E* (Hamre y Procknow, 1966). Casi un año después se identificó un segundo coronavirus humano que recibió el nombre de CoV OC43 para hacer referencia de que este coronavirus se aisló a partir de cultivo de órgano (McIntosh et al., 1967). Tradicionalmente estos dos coronavirus causan enfermedades leves del tracto respiratorio y comúnmente fueron conocidos como virus de resfriado común. De hecho, debido a la poca sintomatología que causaban, estos coronavirus fueron poco estudiados durante 36 años. Sin embargo, la historia cambió en el año 2002 cuando apareció en Guangdong, China el tercer coronavirus humano en la historia. El virus fue causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo causando poco más de 8,000 infecciones, las cuales presentaron cerca de un 10% de mortalidad (Drosten et al., 2003; Peiris et al., 2004). Esta mortalidad llamó la atención y la investigación se centró en encontrar el origen del virus. El estudio identificó como fuente a

los murciélagos, de los cuales se pudieron aislar virus con una alta identidad al SARS CoV (Li et al., 2005). También se encontró que el virus puede infectar diversas especies animales incluyendo los civetas (*Paguma larvata*), animales carnívoros ampliamente distribuidos en China; el virus encontrado en esta especie era muy parecido al SARS-CoV. A la postre estos mamíferos fueron involucrados como especie intermediaria en la transmisión del virus al humano (Wang et al., 2005). SARS-CoV pronto desapareció y dio lugar a la aparición de otros dos tipos de coronavirus, los denominados coronavirus NL63 y coronavirus HKU1 en los años 2004 y 2005 respectivamente (van der Hoek et al., 2004; Woo et al., 2005). Si bien estos dos virus pueden causar neumonía, la mayoría de las veces causan un síndrome respiratorio menor y no establecieron una epidemia como el síndrome causado por el SARS CoV. Posteriormente, en el año 2012 un nuevo coronavirus aparece en escena. Este virus fue aislado en Arabia Saudita del esputo de un paciente con neumonía (Zaki et al., 2012). El virus denominado virus del Síndrome respiratorio del Oriente Medio o MERS-CoV también apunta a los murciélagos como su reservorio natural. Existe evidencia de que este virus llegó a la población humana a través de la infección de camellos dromedarios (Mohd et al., 2016). MERS-

CoV fue más letal que sus antecesores produciendo la muerte del 35% de las personas detectadas con el virus. No obstante, este virus no se transmite con facilidad de persona a persona, lo que ha limitado su dispersión. Si bien es cierto que MERS-CoV todavía circula entre la población humana, los casos registrados bajaron significativamente y solo se observan en regiones donde se presenta el reservorio y el transmisor intermediario (Haagmans et al., 2013). Sin embargo, la historia de los coronavirus no termina con el MERS CoV ya que a finales del 2019 inicia un capítulo más de la historia de los coronavirus en la población humana al registrarse la presencia del hoy conocido como SARS CoV-2 (antes llamado 2019 nCoV) (Huang et al., 2020). El nombre de SARS-CoV-2 fue dado por el Comité Internacional de Taxonomía Viral (ICTV) por su fuerte parecido al SARS-CoV responsable de la epidemia del 2002. Al igual que otros coronavirus, este virus es zoonótico y el murciélago está involucrado como reservorio del virus. Hoy, estos siete virus humanos son parte de la familia de los coronavirus donde existe mayor parecido por un lado entre el coronavirus humano 229E y el coronavirus humano NL63, y por otro lado un fuerte parecido entre los cinco coronavirus restantes.

TAXONOMÍA Y CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LOS CORONAVIRUS.

Todos los coronavirus animales y humanos pertenecen al reino *Riboviria*, orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*. La familia *Coronaviridae* está constituida de cuatro géneros denominados *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*.

Los coronavirus humanos CoV-229E y CoV-NL63 pertenecen al género *Alphacoronavirus* mientras que CoV-

OC43, SARS-CoV, CoV-HKU1, MERS-CoV y SARS-CoV-2 están ubicados en el género *Betacoronavirus* (ICTV, 2020).

Estos virus presentan una forma esférica o pleomórfica con aproximadamente 120 nm de diámetro. La principal característica de la morfología de los coronavirus, son las espículas que se proyectan hacia el exterior dándole al virus una apariencia de corona (Li, 2016). Las primeras observaciones del virus al microscopio electrónico mostraron un fuerte parecido de estos virus con la corona solar, de allí que se acuñó el nombre de coronavirus para estos agentes infecciosos.

En la parte central del virus se encuentra un RNA mensajero largo de aproximadamente 30,000 nucleótidos, que es el genoma viral. Este RNA se traduce en cerca de 26 proteínas dependiendo del coronavirus. Esas proteínas se pueden clasificar en tres tipos: 1) proteínas que participan en la replicación del virus, 2) proteínas accesorias y 3) proteínas estructurales. De las 26 proteínas solo cuatro conforman la estructura del virus formando una estructura helicoidal protegida por una envoltura lipídica de origen celular. De las cuatro proteínas la proteína N (por nucleoproteína) se asocia al RNA genómico y tres proteínas denominadas M, E y S (por proteína de Matriz, de Envoltura y proteína S respectivamente) se insertan en la envoltura del virus cada una con funciones diferentes (Fehr y Perlman, 2015).

INFECCIONES POR CORONAVIRUS

La proteína S se convierte en la proteína más importante en los procesos de infección del virus. Esta proteína presenta en promedio 1,250 aminoácidos y es la proteína viral que reconoce el receptor celular (Bosch et al., 2003).

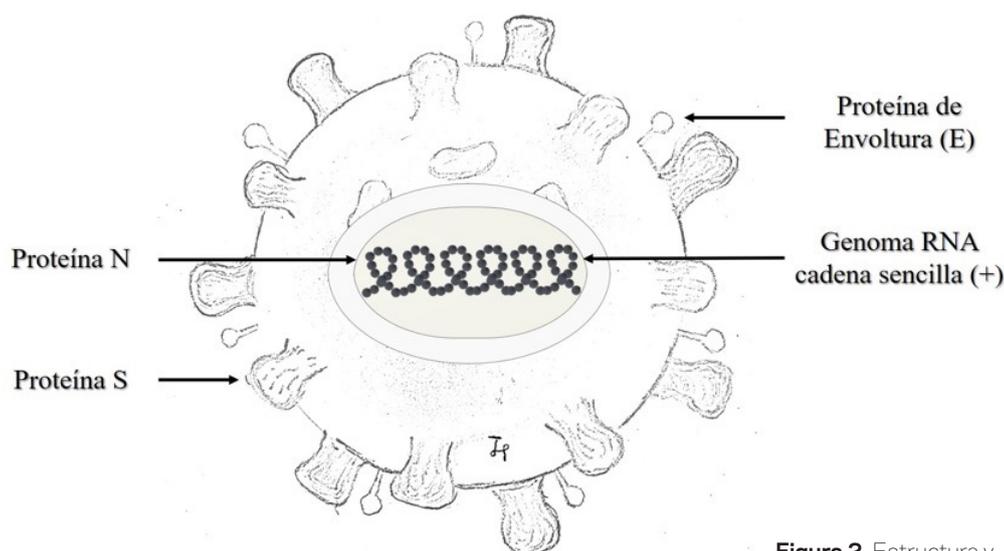


Figura 2. Estructura y proteínas de SARS-CoV-2

Los coronavirus infectan el epitelio respiratorio. Sin embargo dependiendo del virus es el receptor que utilizan. Para el caso de CoV-229E la proteína S reconoce una aminopeptidasa N que sirve de blanco para iniciar la infección (Yeager *et al.*, 1992). Para CoV-OC43 y CoV-HKU1 la proteína viral reconoce residuos de ácidos siálico sobre glicoproteínas celulares (Vlasak *et al.* 1988, Huang *et al.* 2015), MERS-CoV reconoce la proteína dipeptidyl peptidase 4 mientras que tres coronavirus CoV-NL63, SARS-CoV y SARS-CoV-2 se unen al mismo receptor denominado ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) (Hoffmann *et al.* 2005).



Todos estos virus penetran a la célula a través de la formación de un endosoma donde proteasas celulares son capaces de procesar a la proteína S dando como resultado la exposición de un dominio de la proteína que le sirve para fusionarse a la membrana del endosoma. A través de esta fusión el genoma viral es depositado en el citoplasma de la célula. Una vez dentro del citoplasma el genoma del virus es traducido a todas las proteínas que están involucradas en los procesos de replicación. Este paso asegura la síntesis de dos RNAs virales: RNA genómico y un RNA subgenómico. El RNA genómico va a formar parte de los nuevos virus mientras que el RNA subgenómico se va a traducir en las proteínas accesorias y proteínas estructurales (Kim *et al.*, 2020). Todos estos procesos se realizan en la vecindad del retículo endoplásmico donde generalmente, proteínas virales inducen la formación de vesículas de doble capa lipídica donde se realizan los procesos de preformación del virus. Durante la morfogénesis, el genoma viral es rodeado por la nucleoproteína y el virus adquiere su envoltura viral donde van insertadas las proteínas M, E y S. Esta morfogénesis capacita al virus a salir de la célula infectada a través de exocitosis para alcanzar las células vecinas e iniciar otro proceso de infección (Harcourt *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2, FACTORES DE VIRULENCIA

En diciembre del 2019 una nueva amenaza viral emergió en la provincia de Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, China. Un nuevo coronavirus fue identificado como causante de neumonía. La enfermedad, hoy es conocida mundialmente como COVID-19 (CO corona VI virus D disease) (WHO, 2020). La identificación de este virus fue posible ya que se pudo propagar en la línea celular Vero (Línea celular de riñón de mono) (Harcourt *et al.*, 2020b). La observación del efecto citopático y la posterior observación al microscopio electrónico confirmaron que el responsable de la neumonía era un coronavirus. Igual en morfología que todos los coronavirus descubiertos previamente pero con una mayor transmisibilidad entre la población humana.

El estudio del ciclo replicativo de los coronavirus ha dado luz en varios aspectos interesantes con respecto a su virulencia. Es cierto, los coronavirus utilizan

receptores celulares para realizar el foco primario de infección y su posterior traslado al epitelio de los alveolos pulmonares. SARS-CoV-2 utiliza ACE2 como receptor celular, este receptor se encuentra distribuido por prácticamente todo el organismo. Se puede encontrar en el endotelio, en el epitelio renal, en el epitelio intestinal y en el epitelio del tracto respiratorio incluyendo la mucosa nasal, mucosa oral, faringe, tráquea, bronquios y alveolos (Hoffmann *et al.*, 2020). Lo anterior significa que el virus puede ser capaz de infectar diferentes partes del organismo. Sin embargo, es en el epitelio pulmonar donde se manifiesta una de las formas más graves de esta infección que es la neumonía.

En párrafos anteriores se mencionó que tres coronavirus: CoV-NL63, SARS-CoV y SARS-CoV-2 utilizan el mismo receptor ACE2 para infectar a las células epiteliales. Por lo tanto, podríamos suponer que estos tres virus puedan producir el mismo impacto de la enfermedad. La situación es que, aunque los tres coronavirus pueden producir neumonía, CoV-NL63 la produce de forma esporádica ya que generalmente está asociada a sintomatología leve o moderada. Por su parte, SARS-CoV tuvo una transmisibilidad limitada entre la población ya que apareció en Wangdong, China en el 2002 y desapareció en el 2003 después de dispersarse por varios países de diferentes continentes con un estimado de 8098 registros de infecciones con 774 muertes. En tanto, hasta este momento han registrado más de 1.2 millones de infecciones con SARS-CoV-2 y más de 70,000 muertes, entonces otros factores deben estar involucrados en esta diferencia de la tasa de infección (Rabi *et al.*, 2020).

Varios factores que se han encontrado involucran a la proteína S que es el receptor viral. Esta proteína está involucrada tanto en la adherencia, la fusión y la entrada del genoma viral al citoplasma de la célula. La proteína S de SARS-CoV-2 está constituida de 1,285 aminoácidos y para su activación requiere un corte proteolítico por una enzima celular dando lugar a dos subunidades denominadas S1 y S2, amino y carboxilo terminal respectivamente. Para la adherencia, esta proteína tiene un dominio de unión a la proteína ACE2. Este dominio de unión es de cerca de 193 aminoácidos y se encuentra dentro de la subunidad S1. La proteína S de SARS CoV es similar a SARS-CoV-2 y comparten un 75 % de identidad en el dominio de unión al receptor. Existe evidencia de que el dominio de unión al receptor de SARS-CoV-2 de una con mayor afinidad que el dominio de unión de SARS-CoV. Lo que puede ser considerado como un factor de tropismo viral (Bosch *et al.*, 2003).

El segundo elemento a considerar de la alta transmisibilidad del SARS-CoV-2 es en el proceso de penetración y fusión de la proteína S con la membrana del endosoma. Se ha observado que existe una diferencia significativa entre la proteína S de SARS-CoV y la proteína S de SARS-CoV-2. Para poder alcanzar el citoplasma celular la proteína S tiene

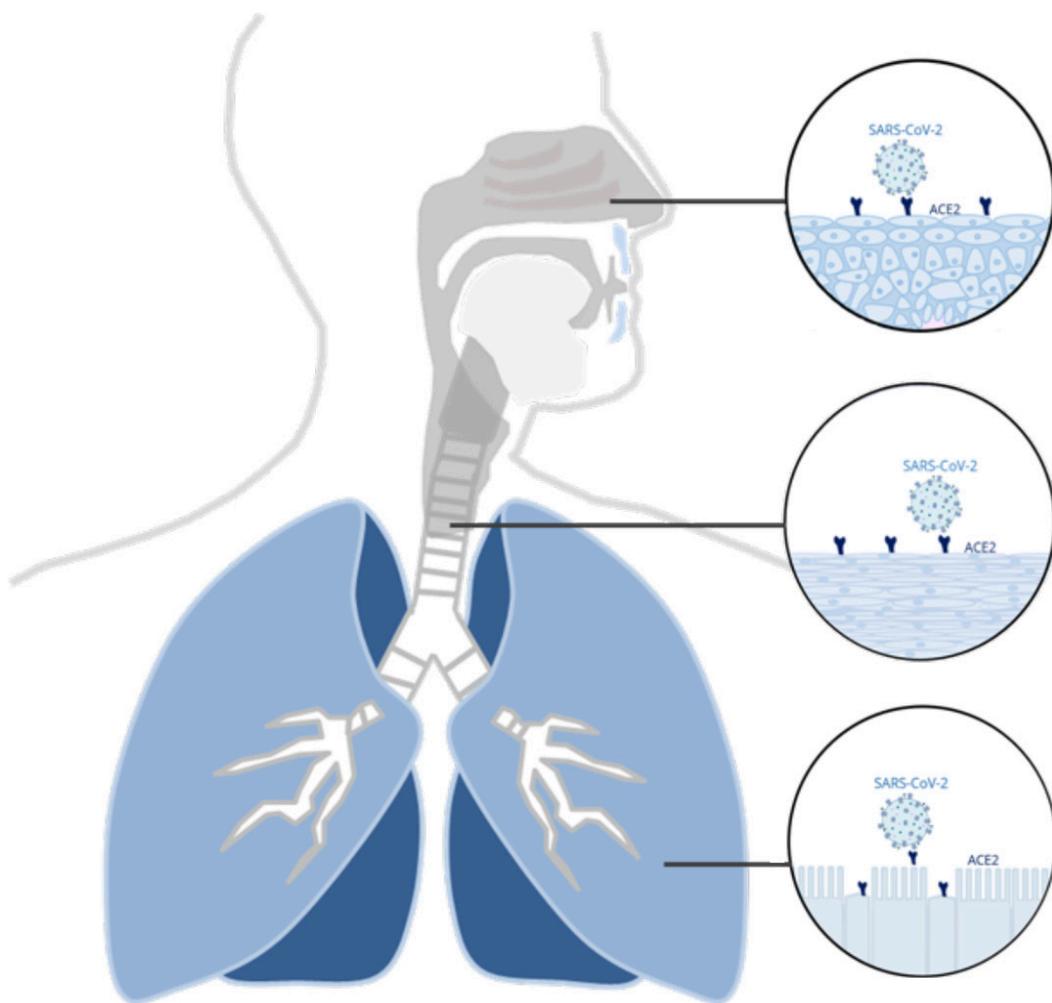


Figura 3. Distribución de receptores ACE2 en tejido epitelial del tracto respiratorio

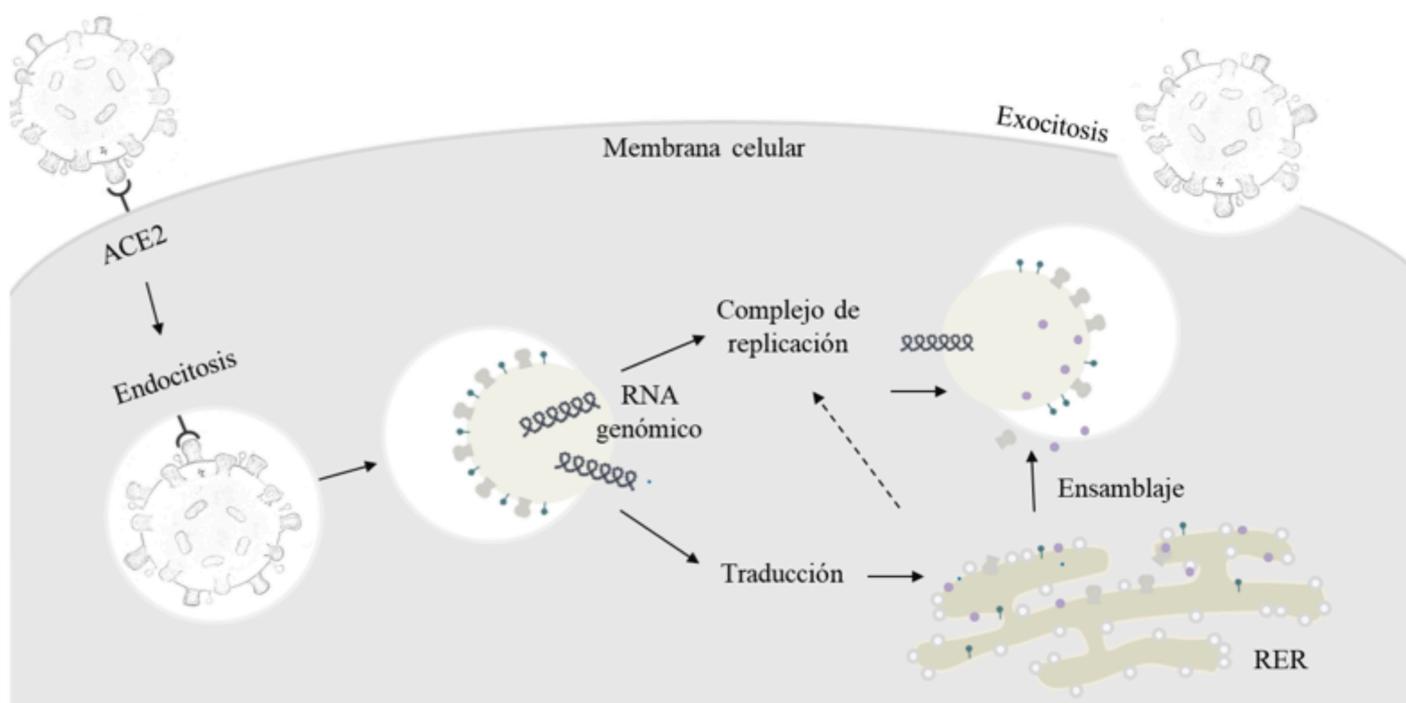
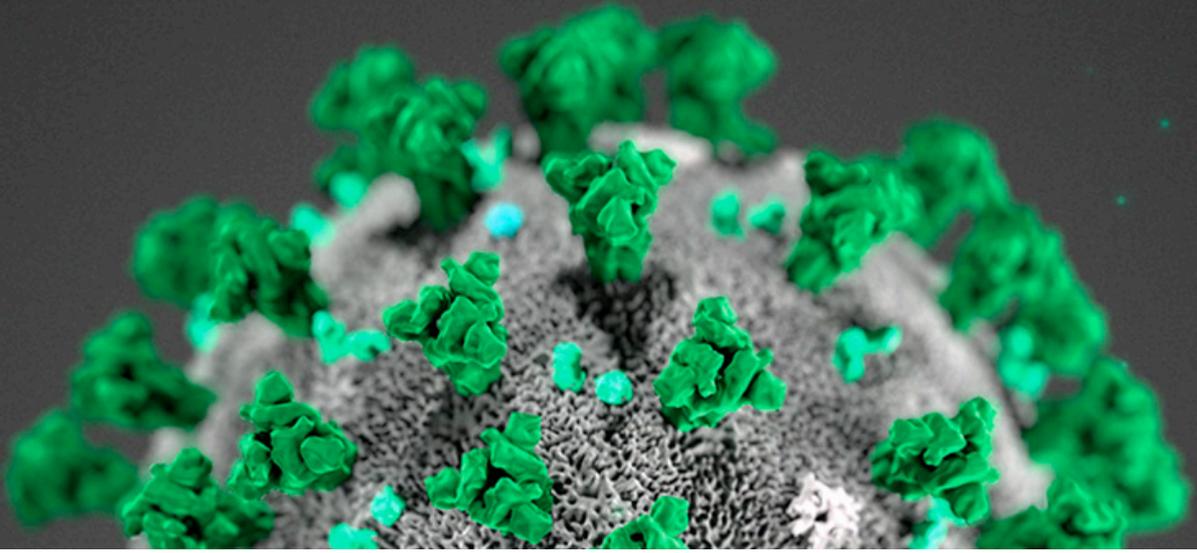


Figura 4. Proceso replicativo del virus SARS-CoV-2



que pasar por un corte proteolítico para exponer un péptido que conduzca a la fusión de la proteína S con la membrana del endosoma (Walls *et al.*, 2020). Este es un paso crucial para aumentar la permeabilidad de la membrana del endosoma y depositar el genoma viral en el citoplasma celular. Se ha observado que en SARS-CoV-2 esta etapa se realiza a través de la acción de una enzima denominada furina, una proteasa que tiene amplia distribución en las diversas células del organismo incluyendo las células epiteliales del sistema respiratorio. La clave para una penetración aumentada de SARS-CoV-2 contra otros coronavirus es que la proteína S de SARS-CoV-2 tiene un sitio de reconocimiento de la furina lo cual permite un aumento en el proceso de fusión comparado con otros coronavirus que utilizan otras proteasas celulares (Coutard *et al.*, 2020).

Un tercer factor que puede ser considerado como factor de éxito de los coronavirus en la alta afinidad y penetración del virus a la célula es que, para realizar los procesos de replicación, el virus induce la formación de estructuras que funcionan como verdaderas fabricas virales. Cuando se sintetizan las primeras proteínas virales no estructurales, estas proteínas inducen la formación de vesículas de doble capa asociadas al retículo endoplásmico. Dentro de esas vesículas, los coronavirus forman un complejo de replicación-transcripción con lo cual realizan la síntesis de nuevos RNAs genómicos y RNAs subgenómicos (Knoops *et al.* 2008). Con estos últimos, se sintetizan las nuevas proteínas estructurales que se asocian al nuevo RNA genómico viral para iniciar la morfogénesis del virus. Una vez formado se liberará de la célula infectada a través del proceso conocido como exocitosis. Dos aspectos resaltan de este proceso. Por un lado, la replicación del virus se realiza fuera del alcance de los receptores de reconocimiento de patrones moleculares de los virus infectantes y aunque el genoma viral puede ser reconocido antes de la formación de las vesículas de doble capa, realizar los procesos de replicación y transcripción del genoma dentro de estas vesículas pueden limitar la respuesta inmune contra este virus (Walls *et al.*, 2016). Por otro lado, la alta glicosilación de las proteínas estructurales le da un grado mayor de resistencia al ambiente.

CONCLUSIÓN

Si consideramos la forma en que el SARS-CoV-2 se está diseminando entre la población humana, claramente muestra que este nuevo coronavirus adquirió la capacidad de transmisión rápida lo cual hace difícil su control. No obstante, considerando que es un virus respiratorio que puede infectar desde la mucosa nasal y oral hasta el epitelio de los alveolos pulmonares, las primeras medidas más apropiadas de control son las relacionadas a evitar la infección. La infección se puede dar a través de las gotitas o aerosoles expedidos al hablar, toser y estornudar de una persona infectada (WHO, 2020). El riesgo aumenta a medida que se está cerca de la persona infectada. Por tal motivo, la distancia apropiada será de gran valía para evitar esta infección. Por otro lado, las gotitas que se expelen de la persona infectada son sujetas a la gravedad y por consecuencia se pueden depositar en superficies que se pueden convertir en una forma rápida de diseminación a través de las manos que a la postre son llevadas a la boca o la nariz. Por tal motivo, el aumentar la higiene y evitar tocar la nariz y boca con manos antes de lavarlas, pudiera ser un factor determinante para disminuir la diseminación del virus entre la población (SSP, 2020).

El SARS-CoV-2 no es el primer virus que se transmite de forma masiva entre la población humana. El virus de la influenza tipo A ha producido cuatro pandemias en los últimos 100 años a través de la diseminación de diversos subtipos de este tipo de virus y circulan otros subtipos con potencial para producir nuevas pandemias (Neumann y Kawaoka, 2019). Con respecto a SARS-CoV-2, esta pandemia nos deja una lección importante. Los virus pueden adquirir la capacidad de diseminarse de una forma más rápida a los virus pandémicos antes conocidos. Por tal motivo, debemos aprender a convivir con los virus. La mejor forma es estableciendo estrategias que coadyuven en evitar la diseminación masiva. Siempre habrá virus con menor o mayor potencial de letalidad. Si nos convertimos en la primera línea de defensa en nuestra vida diaria a través de los hábitos de higiene, seguramente, la población humana podrá sortear otros virus con potencial de generar nuevas pandemias y poner en riesgo la vida. 🌸



LITERATURA CITADA

- Beaudette, F.R. y C.B. Hudson. 1937. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc.* 90:51-60.
- Bosch, B.J., R. Van der Zee, C.A. Haan y P.J.M. Rottier. 2003. The coronavirus spike protein is a Class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 77:8801-8811.
- Coutard, B., C. Valle, X. de Lamballerie, B. Canard, N.G. Seidah y E. Decroly. 2020 The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 10:104742.
- Drosten, C., S. Gunther, W. Preiser, S. van der Werf, H.R. Brodt y S. Becker. 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 348:1967-76.
- Fehr A.R. y S. Perlman. 2015. Coronaviruses: An Overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 1282:1-23.
- Haagmans, B.L., S.H.S Al Dhahiry, C.B.E.M Reusken, V.S. Raj, M. Galiano y R. Myers. 2013. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* 14:140-5.
- Hamre D y J.J. Procknow, J.J. 1966. A new virus Isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 121:190-193.
- Harcourt J, A. Tamin, X. Lu, S. Kamili, S. Sakthivel, L. Wang, J. Murray, K. Queen, B. Lynch, B. Whitaker, Y. Tao, C. Paden, Z. Clinton, Y. Li, A. Uehara, H. Wang, C. Goldsmith, H. Bullock, R. Gautam y N. Thornburg. 2020. Isolation and characterization of SARS-CoV-2 from the first US COVID-19 patient. *Emerg Infect Dis.* 1:972935.
- Hoffmann, H., P. Krzyzysztow, L.V.D. Hoek, M. Geier, B. Berkhout y S. Pohlmann. 2005. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 31:7988-7993.
- Hoffmann, M., M. Kleine-Weber, H. Schroeder, S. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, T. Schiergens, G. Herrler, N. Wu, A. Nitsche, M. Müller, C. Drosten y S. Pöhlmann..2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 181:1-10.
- Huang, C., Y. Wang y X. Li. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 395:497-506.
- Huang, X., W. Dong, A. Milewska, A. Golda, Y. Qi, Q.K. Zhu, W.A. Marasco, R.S. Baric, A.C. Sims, K. Pyrc, W. Li y J. Sui. 2015. Human coronavirus HKU1 spike protein uses O-acetylated sialic acid as an attachment receptor determinant and employs hemagglutinin-esterase protein as a receptor-destroying enzyme. *J Virol* 89:7202-7213.
- International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. URL: <https://talk.ictvonline.org/> Último acceso: 07 abril 2020.
- Kim, D., J.Y. Lee, J. Yang, J.W. Kim, V.N. Kim y H. Chang. 2020. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *BioRxiv.* 1-29.
- Knoops, K., M. Kikkert, S.H. van den Worm, J.C. Zevenhoven-Dobbe, Y. van der Meer, A.J. Koster, A.M. Mommaas y E.J. Snijder. 2008. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biology.* 6:e226.
- Li F. (2016) Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 29:237-261.
- Li, W., Z. Shi, M. Yu, W. Ren, C. Smith, J.H. Epstein, H. Wang, G. Crameri, Z. Hu y H. Zhang. 2005. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 310:676-9.
- McIntosh, K., J.H. Dees, W.B. Becker, A.Z. Kapikian y R.M. Chanock. 1967. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Nat Acad Sci USA.* 57:933-940.
- Mohd, H.A., J.A. Al-Tawfiq y Z.A. Memish. 2016. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virol J.* 13:87.
- Neumann, G. y Y. Kawaoka. 2019. Can we predict the next Influenza pandemics? *J Infect Dis.* 8:S14-S20.
- Peiris, J.S.M., Y. Guan y K.Y. Yuen. 2004. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 10:S88-97.
- Rabi, F.A., M.S. Zoubi, G. Kasasbeh, D. Salameh y A. Al-Nasser. 2020. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What we know so far. *Pathogens.* 9:231.
- Secretaría de Salud Pública. Información COVID-19. URL: <https://coronavirus.gob.mx/> Último acceso: 07 abril 2020.
- van der Hoek, L., K. Pyrc, M.F. Jebbink, W. Vermeulen-Oost, R.J. Berkhout, K.C. Wolthers, P.M. Wertheim-van Dillen, J. Kaandorp, J. Spaargaren y B. Berkhout. 2004. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 10:368-373.

- Vlasak, R., W. Luytjes, W. Spaan y P. Palese. 1988. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 85:4526-4529.
- Walls, A.C., M.A. Tortorici, B. Frenz, J. Snijder, W. Li, F.A. Rey, F. Di Maio, B. Bosch y D. Veeler. 2016. Glycan shield and epitope masking of a coronavirus spike protein observed by cryo-electron microscopy. *Nat Struct Biol*. 23:899-907.
- Wang, M., M. Yan, H. Xu, W. Liang, B. Kan, B. Zheng, H. Chen, H. Zheng, Y. Xu, E. Zhang, H. Wang, J. Ye, G. Li, M. Li, Z. Cui, Y.F. Liu, R.T. Guo, X.N. Liu, L.H. Zhan, D.H. Zhou, A. Zhao, R. Hai, D. Yu, Y. Guan y J. Xu. 2005. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Diseases*, 11:1860-1865.
- Woo, P.C., S.K. Lau, C.M. Chu, K.H. Chan, H.W. Tsoi y Y. Huang. 2005. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 79:884-95.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Último acceso: 07 abril 2020.
- Yeager, C.L., R.A. Ashmun, R.K. Williams, C.B. Cardellicchio, L.H. Shapiro, A.T. Look y K.V. Holmes. 1992. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 4:420422.
- Zaki, A.M., S. van Boheemen, T.M. Bestebroer, A.D. Osterhaus y R.A. Fouchier. (2012) Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 367:1814-1820.

