

Artículo de Revisión

ORIGEN DEL SARS-COV-2: ¿SELECCIÓN NATURAL O SELECCIÓN ADAPTATIVA?

ORIGIN OF SARS-COV-2: NATURAL O SELECTION OR ADAPTATIVE SELECTION?

Pedro Mercado-Martínez^{1,2, *}

¹ Laboratorio de Fisiología y Genética Bacteriana, Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n Ciudad Universitaria. Trujillo-Perú.

² Laboratorio Genética, Reproducción Asistida y Biología-Molecular, Universidad Privada Antenor Orrego, Av. América Sur 3145, Trujillo-Perú.

*Autor de correspondencia: peemercado_1@hotmail.com

Pedro Mercado:  <https://orcid.org/0000-0002-0339-2885>

Recibido: 24 de setiembre 2020 / Aceptado: 29 de diciembre 2020

RESUMEN

Desde la aparición del enfoque científico de la medicina darwiniana en 1991, el estudio las enfermedades, en especial las enfermedades infecciosas, han merecido ser tratados desde el enfoque evolucionista. En este sentido, los virus, causantes de epidemias y pandemias nuevas, también han merecido ser estudiado desde el enfoque evolucionista. Nuestro genoma tiene abundante información genética que ha sido dejada por los virus, bajo la forma de huellas. Se ha demostrado que los virus evolucionan por selección natural, a partir, principalmente de sus mutaciones y esta propuesta está basada en el legado de Darwin; pero, también existe el mecanismo de transferencia horizontal de los genes entre los virus, sobre todo los RNA, y la transferencia de genes entre el huésped y los virus. Dicho conocimiento se basa en la teoría adaptativa, conocida como teoría de los caracteres adquiridos, propuesto por Lamarck y apoyado por la epigenética. La aparición del SAR-CoV-2, no ha estado al margen de ser estudiado su origen evolutivo y por este motivo, el presente trabajo se basa en una revisión bibliográfica actualizada sobre el origen de este virus, habiendo concluido que en este proceso han participado tanto los mecanismos de selección natural y de los caracteres adquiridos. Una mejor comprensión de estos mecanismos evolutivos podría servir para prevenir futuras apariciones de nuevas epidemias virales.

Palabras claves: SAR-CoV-2, origen, selección natural, selección adaptativa

ABSTRACT

Since the appearance of the scientific approach to Darwinian medicine in 1991, the study of disease, especially infectious diseases have deserved to be treated from an evolutionary approach. In this sense, viruses, the cause of new epidemics and pandemics have also deserved to be studies from an evolutionary approach. Our genome has abundant genetic information that viruses have left us as fingerprints. It has already been demonstrated that viruses evolve by natural selection, starting mainly from their mutations and this is the proposal based on Darwin's legacy; however, there is also the mechanism of horizontal gene transfer between viruses, especially RNAs, and between the host and viruses. This knowledge is based on the adaptive theory, so called theory of inheritance of acquired characters, proposed by Lamarck and supported by the epigenetics. The appearance of SAR-CoV-2 has not been excluded from its evolutionary origin being studied and for this reason, the present word is based on an updated bibliographic review on the origin of this virus, having concluded that they participated in this process both the mechanisms of natural selection and acquired characters. A better understanding of these evolutionary mechanisms could serve to prevent future occurrences of new viral epidemics.

Keywords: SAR-CoV-2, origin, natural selection, adaptive selection

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rebiol.2020.40.02.14>

1. INTRODUCCIÓN

En el año 1991, Randolph M. Nesse y George C. Williams publican el artículo: El amanecer de la medicina darwiniana, al que siguió más tarde, en 1994, el libro *¿Por qué enfermamos?* Esto inició un nuevo enfoque científico: La Medicina Darwiniana. Este enfoque analiza los orígenes de la enfermedad desde una visión evolutiva. La medicina darwiniana explica, que, si la enfermedad tiene un origen evolutivo, responde a preguntas sobre por qué el diseño de nuestro organismo se hace vulnerable a determinadas infecciones (Mercado, 2016a). Esta mirada evolutiva de las enfermedades nos permiten entender por qué ellas existen y por qué van a continuar con nosotros, y ha permitido plantear el enfoque básico de la medicina darwiniana: ante cada síntoma y/o signo se debe analizar si es parte de la defensa o del ataque, además se debería ordenar las causas de los malestares en causas próximas cuando responden a las preguntas *¿qué?* y *¿cómo?*; y en causas evolutivas cuando responden a *¿por qué razón un ser humano presenta tos?*, *¿por qué se produce anemia, fiebre, o depresión?*. Si el toser o tener fiebre fueran dañinos, los genes involucrados en dichas respuestas fisiológicas hubieran sido eliminados (Mercado, 2016b). Mercado (2007) mediante un análisis filosófico concluye que la Medicina Darwiniana posee las características suficientes para ser considerada una teoría científica, aplicando los conceptos de la teoría de la selección natural; por lo tanto, esto abre la discusión sobre el origen de las enfermedades. Además de la teoría de la selección natural, hoy resurge el pensamiento de la teoría adaptativa de Lamarck, como resultado de la aparición de la epigenética, que atribuye a la participación de los factores ambientales, surgidos por el avance de la civilización en los últimos diez mil años, como los causantes de la aparición de las enfermedades que no estaban presentes en el ambiente antiguo, periodo en el cual transcurrió la mayor parte de nuestra existencia evolutiva (Castro, 2009).

La teoría de la evolución adaptativa, propuesta por Lamarck y la teoría de la selección natural, propuesta por Darwin, tratan de explicar los procesos evolutivos que están ocurriendo con todos los organismos, incluidos los microorganismos y los virus. La teoría adaptativa de Lamarck plantea que la evolución está dada por cambios fenotípicos y genotípicos a lo largo del tiempo, generados por influencias ambientales que le permiten al organismo adaptarse al medio modificado y que pueden transmitirse de una generación a otra. En cambio, la teoría de la selección natural de Darwin plantea los cambios al azar y que le proporcionan características de ventaja a ciertos organismos; solo sobreviven los que ante una presión selectiva presentan las características de mejor adaptación y son seleccionados sobre aquellos que carecen de esta característica (Celis et al., 2017). En favor de la teoría adaptativa está la aparición de la epigenética donde, el medio ambiente ejerce una influencia clave, modificando la estructura y condensación de la cromatina, por lo que afectan la expresión del fenotipo, pero no alteran la secuencia de nucleótidos (García et al., 2012). Frente a estos conceptos, De Vicente (2020) menciona que, a nivel de los microorganismos, tanto la virulencia y patogenicidad de los microorganismos evoluciona en base a los mecanismos de variación genética adaptativa y selección natural. Un mecanismo biológico y evolutivo en este tema lo constituye la coevolución huésped-parásito; es decir, la evolución de ambos derivados de la influencia mutua. Y, donde, «ya no pueden vivir el uno sin el otro» tras un prolongado proceso de coevolución que ha llevado a que compartan mecanismos bioquímicos y moleculares.

La transmisión genética vertical es el planteamiento fundamental de la teoría de selección natural y al que se le denomina el Principio de la Divergencia. Esta transmisión vertical de información genética es la base de la representación arborescente de la evolución de los seres vivos, donde se puede observar que un grupo evolutivo está emparentado con otro a través de un ancestro común situado en el punto de divergencia de las dos ramas que dan origen a ellos. La presunción de Darwin queda confirmada a través de la lectura filogenética de los genomas, de que toda la vida terrestre comparte un antepasado común universal (Peretó, 2020). Sin embargo, se han logrado grandes avances en el área de secuenciación y análisis de genomas que han aportado elementos para debatir varios de los postulados propuestos por la selección natural. La

demostración de eventos biológicos como la duplicación de genes y de genomas completos, la transferencia horizontal de genes en bacterias y la teoría endosimbiótica, contradicen el cambio evolutivo como un proceso de acumulación de cambios al azar a través del tiempo evolutivo (López, 2011). Los conceptos de Lamarck, descartados por la teoría moderna de la evolución, están gozando de un resurgiendo con la aparición de teorías epigenéticas de la herencia. La evidencia sugiere que los cambios epigenéticos son transmitidos de generación en generación y por lo tanto serían un mecanismo potencial por el cual las influencias medioambientales pueden ser heredadas de padres a hijos (enunciado clave de la evolución adaptativa) (García et al., 2012).

2. ORIGEN DE LA PATOGENICIDAD DE LOS VIRUS

La carencia de mecanismos de reparación en la replicación de los virus, como los de clase RNA, permite explicar el origen de su enorme variabilidad genética. A mayor extensión de la molécula de RNA, se producirá mayor número de mutaciones y cuando es replicada por la polimerasa, se introducen estos errores que finalmente no puede corregir y le hacen variar su identidad genética, que hasta la podría perder. Esta tasa elevada de mutaciones se traduce en poblaciones con amplia diversidad genética y, por lo tanto, también fenotípica, donde la selección natural actúa en la selectividad de esta variación (Lazcano, 2010). Domingo et al. (2000) explican que los virus, a lo largo de su proceso evolutivo no permanecen en un solo huésped, sino que tienen la capacidad de invadir a otros, aun de otra especie o volver a expresarse en poblaciones donde habían desaparecido. Es el caso del virus de la viruela, que se ha logrado erradicar por las vacunaciones realizadas. Pero los virus tienen la propiedad biológica de nunca extinguirse, solo cambiar genéticamente. Miremos como es que aparecen, de forma repentina, epidemias y pandemias virales como el SIDA, el SARS, la influenza (A/H1N1) y que, en realidad, todos estos virus son productos del proceso de variación genética de otros virus ya conocidos, como los retrovirus y los ortomixovirus. No existe un patrón evolutivo de los virus, la reconstrucción de su historia depende de las comparaciones que se hacen entre sí, de las secuencias de sus genes y proteínas. El estudio de las comparaciones de los genomas virales nos muestra que a lo largo de la evolución los virus han intercambiado genes con otros virus, como ocurre frecuentemente entre los virus de la influenza y lo que podría estar ocurriendo entre los coronavirus que intercambian sus genes, lo que sería la base del planteamiento de adaptación o herencia de los caracteres adquiridos. Estos conocimientos han hecho que Lazcano (2010) se haga la siguiente interrogante: los virus, ¿Genes vagabundos?

Peretó (2020), en una revisión sobre el origen del Sars-Cov-2, le da importancia al papel que los virus han jugado en la evolución de los seres vivos, como lo prueban sus rastros genéticos que van dejado en los genomas celulares. Chuong et al. (2016) informan que, por ejemplo, los retrovirus endógenos (ERV) son abundantes en los genomas de mamíferos y contienen secuencias que modulan la transcripción, describen que los ERV han dado forma a la evolución de una red transcripcional subyacente relacionada a la respuesta de interferón (IFN), una rama importante de la inmunidad innata. Pero, lo que también caracteriza a los virus es que en sus mutaciones acumulan cambios genéticos a gran velocidad, a veces moviéndose al filo de su extinción. Además, en estos mecanismos de diversidad, los virus han aprendido a migrar de una especie a otra. Para que esto suceda, tienen que acumular mutaciones que le permitan reconocer las células de otra especie y que también exista un contacto físico continuo con los individuos de estas especies (Andersen et al., 2020). Una característica peculiar de los virus de la influenza A es que sus genes se encuentran codificados en segmentos separados y esta estructura genómica permite que los virus puedan intercambiar segmentos completos con otros virus y generar nuevas entidades. En estas circunstancias, algunos de estos virus tendrían la capacidad de infectar humanos y en ocasiones, mediante eventos mutagénicos, podrían adaptarse a ser transmitidos directamente entre ellos; esto, más que ser un evento raro ocurre con frecuencia en la naturaleza y es tal vez el principal origen de cepas con potencial pandémico. Los cerdos son considerados como el intermediario más importante y la fuente principal de nuevas variantes de virus de la

influenza; sin embargo, se ha observado que hay variantes que pueden ser transmitidas directamente por las aves, tal fue el caso del virus H5N1 que causó importantes brotes epidémicos en el 2003 en Asia (Salazar et al., 2010).

3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRUS

La familia Coronaviridae, actualmente incluye dos subfamilias, Coronavirinae y Orthocoronavirinae; este último tiene cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus. Hay siete especies de virus actualmente que afectan seres humanos, dos de ellos del género AlphaCoV (HCoV229E y HCoV-NL63) y los otros cinco del género BetaCoV: Embecovirus (HCoV-OC43 y HCoV-HKU1), Sarbecovirus (SARS-CoV), Merbecovirus (MERS-CoV), el 2019-nCoV que se considera un Betacoronavirus no clasificado, pero estudios preliminares lo encontraron filogenéticamente relacionado con el SARS (Millán et al., 2020). Los alfacoronavirus y betacoronavirus tienen como huéspedes solo a los mamíferos causando enfermedades respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. SARS-CoV y MERS-CoV, causan síndrome respiratorio severo en humanos y los otros cuatro (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) inducen solo enfermedades leves de las vías respiratorias superiores en personas inmunocompetentes. Los gammacoronavirus y deltacoronavirus infectan a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos (Cui et al., 2019; Andersen et al., 2020). El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) probablemente se originaron en murciélagos; El SARS (SARS-CoV) utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor e infecta principalmente las células epiteliales bronquiales ciliadas y los neumocitos tipo II; mientras que el MERS-CoV utiliza la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), también conocida como CD26 como receptor e infecta a las células epiteliales bronquiales no ciliadas y neumocitos tipo II (Cui et al., 2019; Nemunaitis et al., 2020).

4. ORIGEN Y EVOLUCIÓN DEL SARS-COV-2 EXPLICADO POR SELECCIÓN NATURAL

Tras la aparición del SARS-CoV-2, se aisló al virus causante de los primeros 9 casos de neumonía de ciudadanos de Wuhan (China) y se los secuenció; del total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 y en ellas, se observó que estos genomas completos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoyó la teoría de que era un virus de muy reciente aparición en la población humana. Luego, al realizar el análisis filogenético de estas secuencias se observó homología alta con virus del género Betacoronavirus; específicamente, en un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos por el año 2018. Además, se demostró que estas secuencias tenían una homología menor con el virus SARS (79%) y el virus MERS (50%). Esta diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente para clasificar a este nuevo virus, llamado hasta ahora SARS-CoV-2, como un nuevo miembro del género Betacoronavirus (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2020). Tang et al. (2020) mediante análisis genéticos poblacionales de 103 genomas de SARS-CoV-2 indicaron que estos virus tenían dos linajes principales (designados L y S) que están bien definidos por dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) diferentes que muestran un vínculo casi completo entre las cepas virales secuenciadas hasta la fecha. Refieren que el linaje L era más frecuente (70%) que el linaje S (30%) dentro de las muestras de pacientes que examinaron; sin embargo, el linaje S está evolutivamente más relacionado con los coronavirus animales. La implicación de estos cambios evolutivos en la etiología de la enfermedad sigue sin estar clara. Estos hallazgos subrayan fuertemente la necesidad urgente de realizar más estudios integrales que combinen datos genómicos virales con estudios epidemiológicos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

Ya se tiene claro que el origen del SARS-COV-2 es debido a una zoonosis. En una investigación realizada en China, previa al brote de este virus, se identificó a 500 coronavirus en murciélagos y sus resultados de estudios serológicos en poblaciones rurales cercanas al hábitat de estos murciélagos mostraron una seroprevalencia del 2,9% de los coronavirus de murciélagos, lo que demuestra que la exposición a coronavirus de murciélagos es algo común en los pobladores de estos lugares (Mojica y Morales, 2020). El coronavirus actual, el SARS-CoV-2, tiene muchas semejanzas con el SARS-CoV aparecido el 2002, pero con diferencias genéticas significativas. Todavía no se conoce exactamente de dónde proviene el SARS-CoV-2, pero, se descarta que surgiera en un laboratorio por acción del hombre. Varios estudios han sugerido que los murciélagos pueden ser el posible huésped natural del SARS-CoV-2, pero es importante destacar que el SARS-CoV-2 ha sido aislado de pangolines y se descubrió que los genomas aislados de pangolín CoV tienen 92,4% de similitud con el SARS-CoV-2, lo que sugiere que el pangolín puede ser un posible huésped intermedio para el SARS-CoV-2 (Long et al., 2020). Análisis genéticos realizados, tomando como base coronavirus conocidos, sugieren que el murciélago o el pangolín pueden ser los animales que lo transmitieron a humanos (Diez y Plaza, 2020).

Hay cuestiones evolutivas pendientes sobre la reciente aparición del coronavirus humano SARS-CoV-2, incluidas el papel de las especies reservorios, el papel de la recombinación y su momento de divergencia de los virus animales. El SARS-CoV-2 en sí no es un recombinante de ningún sarbecovirus detectado hasta la fecha, y su motivo de unión al receptor, importante para la especificidad de los receptores ACE2 humanos, parece ser un rasgo ancestral compartido con los virus de los murciélagos y no uno adquirido recientemente mediante recombinación. Se demostró que las fechas de divergencia entre el SARS-CoV-2 y el reservorio del sarbecovirus de murciélago se produjo en 1948, lo que indica que el linaje que dio lugar al SARS-CoV-2 ha estado circulando desapercibido en los murciélagos durante décadas (Boni et al., 2020). Zhou et al. (2020) demostraron, mediante secuenciación genómica, que el SARS-COV-2 comparte una identidad de secuencia del 79,6% con el SARS-CoV y que en un 96% es idéntico a nivel de genoma completo a un coronavirus de murciélago. Luego, se reportó que este coronavirus de murciélago era el RaTG13, con una similitud al 96,2% (Long et al., 2020; Mojica y Morales, 2020; Nemunaitis et al., 2020). La evidencia concurrente también sugiere a los pangolines como una posible especie intermedia de reservorio para la emergencia del SARS-CoV-2 (Torres, 2020; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2020); aunque el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2, se ha encontrado hasta ahora sólo en unos pocos virus de pangolín. La dificultad para inferir razones evolutivas confiables para los coronavirus es que su alta tasa de recombinación viola el supuesto de los enfoques filogenéticos estándar porque diferentes partes del genoma tienen historias diferentes (Boni et al., 2020).

El dominio de unión al receptor (RBD), en la proteína espiga del virus, es la parte más variable del genoma del coronavirus; seis aminoácidos de este dominio han demostrado ser esenciales para el reconocimiento y la unión a los receptores ACE2 y son los que van a determinar el rango de hospedadores de virus similares al SARS-CoV-2. La característica del SARS-CoV-2, es que posee un RBD que se une con alta especificidad a los receptores ACE2 de humanos (Torres, 2020). Si bien análisis anteriores demuestran que el SARS-CoV-2 se une al ACE2 humano con alta especificidad, los análisis computacionales demuestran que esta interacción no es tan ideal entre el RBD del SARS-CoV con el receptor ACE2, lo que demuestra que no existe homología entre los receptores de estos virus. Esta afirmación, podría explicar que la unión de alta afinidad de la proteína RBD del SARS-CoV-2 al receptor ACE2 humana es el resultado de la selección natural en una ACE2 humana o similar a la humana, que ha permitido que surja otra relación de unión óptima. Esta es una fuerte evidencia de que el SARS-CoV-2 no es producto de una manipulación intencionada del hombre, sino, producto de la selección natural (Andersen et al., 2020). Tang et al. (2020) encontraron un 96% de similitud y 4% de variabilidad en los nucleótidos genómicos entre el SARS-CoV-2 y el coronavirus en murciélagos, SARSr-CoV-RaTG13, pero la diferencia en los sitios neutrales fue del 17%, lo que sugiere que la divergencia entre los dos virus es mucho mayor de lo estimado. Estos resultados sugieren que el desarrollo de nuevas variaciones en los sitios

funcionales en el dominio de unión al receptor (RBD) observado en el SARS-CoV-2 y los virus de los SARSr-CoV de pangolín, probablemente sean causados por selección natural además de la recombinación. El hecho que la proteína de dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 es el responsable del reconocimiento de ACE de humanos. Un análisis comparativo de estas secuencias en diferentes mamíferos, incluyendo humanos, simios, macacos, caballos, cerdos, cabras, ovejas, vacas, gatos, perros, ratas, ratones, hurones, murciélagos y civetas, revelaron algunas diferencias (Li et al., 2020a). Esto también es evidencia que el SARS-CoV-2 no es producto de algún experimento en laboratorio, sino que tiene origen en otras especies, y esto es evolución. Es más probable que la adaptación al humano de un virus que normalmente infecte animales haya sido el resultado de muchos procesos genéticos y que a través del mecanismo de selección natural, primero en el huésped animal de origen, adquirió la propiedad de colonizar células humanas y, segundo, otros mecanismos de selección natural, ahora ya en el humano, optimizaron su capacidad de infección y de transmisión (Torres, 2020).

Torres (2020) manifiesta, que si se demuestra fehacientemente que el primer huésped de origen del SARS-CoV-2 es el pangolín, entonces sería una fuerte evidencia que la primera selección natural ocurrió en estos animales y no en murciélagos. Una vez adquirida y formada la proteína de reconociendo al receptor ACE-2 en células humanas, el SARS-CoV-2 ya estaba listo para invadir a su nuevo huésped y que este mecanismo debería completarse mediante exposiciones repetidas entre el pangolín y el humano como su nuevo huésped. Hasta que la primera colonización en el humano ocurriera, estas condiciones de contacto físico entre el pangolín y el humano parecen haber sucedido en el mercado de Wuhan. El segundo proceso de selección natural, muy posiblemente ocurrió mediante transmisiones no detectadas entre los humanos, hasta que aparecieran los cambios genéticos necesarios para que se inicie la pandemia que nos afecta. Andersen et al. (2020) sugieren que, con el conocimiento pormenorizado de cómo un virus de origen animal puede saltar la barrera de las especies (evento zoonótico) y lograr infectar a los humanos de manera tan eficaz, con alta capacidad de contagiar y transmitirse, ayudaría a prevenir futuros eventos zoonóticos como el que actualmente vivimos con el SARS-CoV-2; además, sería la tercera evidencia científica mencionada sobre la participación de la selección natural y no de una manipulación en el laboratorio. Además, el SARS-CoV-2, como virus ARN es más probable que este mutando. Hay muchos mecanismos que pueden inducir la mutación (Dong et al., 2020); pero para el SAR-CoV-2 su tasa de mutación es baja.

Al plantear la participación de la selección natural en el origen del SARS-CoV-2, vemos que hay tres mecanismos evolutivos. La primera propone que el virus va adquiriendo sus características genéticas por selección natural en el animal que transmitió el virus al hombre; la segunda plantea que las características de identidad, forma de trasmisión y de contagio entre humanos, se dio ya en el hombre y que también las adquirió por selección natural, después de producirse la transferencia zoonótica; según este último mecanismo, un ancestro del SARS-CoV-2 tendría que haber pasado de animales al hombre antes de mutar y convertirse en el virus que ahora conocemos (Diez y Plaza, 2020). Andersen et al. (2020), propone un tercer mecanismo de selección natural, durante el pasaje para dar lugar a SARS-CoV-2 y que lo describió como un mecanismo de selección natural en un huésped intermediario animal, antes de la transferencia zoonótica y que podría ser los SARS-CoV de pangolín. Como muchos de los primeros casos de COVID-19 estaban vinculados al mercado de Wuhan, es posible que haya una fuente animal presente en este lugar. Los pangolines de Malasia (*Manis javanica*) importados ilegalmente a la provincia de Guangdong exhiben una fuerte similitud con SARS-CoV-2 en el RBD, incluyendo todos los seis residuos clave; en cambio con el RaTG13, muestreado de un murciélago *Rhinolophus affinis*, es ~ 96% idéntico en general al SARS-CoV-2, pero diverge en el RBD (hasta en un 17%), lo que sugiere que puede no unirse de manera eficiente al ACE2 humano; entonces, el hallazgo de coronavirus de tipo SARS-CoV de pangolines con RBD casi idénticos, proporciona una explicación mucho más fuerte de selección natural de cómo el SARS-CoV-2 los adquirió mediante mutación. El salto de un virus de un animal al hombre (*spillover*) es

habitual entre los coronavirus. Así sucedió con el SARS en 2002-2003 y con el MERS desde 2012 (Trilla, 2020).

5. EL ROL DE LA TEORÍA ADAPTATIVA EXPLICADA POR LA EPIGENÉTICA EN LA EVOLUCIÓN DEL SARS-COV-2

El conocimiento de los virus RNA nos permite entender lo que aconteció antes de que los tres linajes celulares (bacterias, arqueas y el ancestro de las eucariotas), divergieran entre sí. No se puede afirmar que estos virus RNA aparecieran a partir de estos tres linajes, pero, es una posibilidad que no se puede descartar. Un posible mecanismo es que los virus RNA han surgido como huellas de procesos que ocurrieron tempranamente en la evolución y la eventualidad que la transcripción reversa, como parte esencial del ciclo biológico de los retrovirus, haya surgido en el paso de la vida ARN a la aparición del DNA. Ello supondría que los antepasados de virus ARN son más antiguos que los eucariontes. El que algunos virus tengan al RNA como material genético y otros al DNA, no indica que los virus ARN sean más antiguos que los virus DNA, sino que se demuestra su flexibilidad evolutiva. El estudio de los genomas virales de ARN muestra que en su proceso evolutivo intercambian genes con otros virus, como constantemente ocurre entre los virus de la influenza (Lazcano, 2010). Como lo ha subrayado Rybicki (2008) los virus contienen módulos funcionales, que son secuencias genómicas que evolucionan y se movilizan al mismo tiempo evolutivo, donde las polimerasas juegan un papel importante y nos ha permitido reconocer las similitudes evolutivas entre grupos de virus que no tienen nada en común en morfología, tipo de genoma, estrategias replicativas, ni hospederos. Esto se observa en la naturaleza con los picornavirus, con características de tener genoma RNA de una hebra e infectan animales, los cuales están muy emparentados con los comovirus que son virus esféricos que tienen dos hebras de RNA y se replican en plantas.

A pesar de numerosos tipos de modificaciones de ARN en eucariotas superiores, estos organismos no sufren tasas de mutación altas porque los ARN modificados no se pueden transmitir a la próxima generación. Sin embargo, para los virus de ARN, su ARN es en realidad su información genética. Se debería debatir seriamente si los principios evolutivos tradicionales podrían aplicarse a los virus de ARN. Las células huésped tienen múltiples sistemas/enzimas de modificación de ARN. Los cambios en el ARN viral (por acción de las células huésped) cambiarían permanentemente su información genética y se transmitirían a la próxima generación (Wang et al., 2020). Si estas mutaciones son conferidas por los sistemas de modificación de ARN de la célula huésped ¿Cómo podrían estos eventos de modificación de ARN, que ocurrieran al azar (selección natural), tener preferencia en sitios sin sentido o sinónimos? Por lo tanto; si alguien argumenta las modificaciones de ARN viral utilizando la teoría evolutiva clásica, debe tener en cuenta que el ARN viral es modificado por la célula huésped en lugar de por el virus en sí mismo (Li et al., 2020a). A partir de la presión selectiva y el análisis estructural, se han demostrado mutaciones de las proteínas de superficie, como la proteína S de espiga y de la proteína N de la nucleocápside que confieren estabilidad a la partícula viral. La proteína espiga viral es responsable de la entrada del virus en la célula después de unirse a su receptor celular. La proteína N es una proteína estructural involucrada en el ensamblaje del virión, que juega un papel fundamental en la transcripción del virus y la eficiencia del ensamblaje. Estas mutaciones, donde pueden estar involucradas las células huésped, dieron en un inicio una gravedad inicial más baja que la epidemia del SARS; pero, no excluyen el hecho de que la mutación, debida a la presión selectiva positiva liderada por la evolución de la epidemia, podría favorecer un aumento de la patogenicidad y transmisión de este nuevo virus (Benvenuto et al., 2020).

En opinión de Li et al. (2020b) los virus de ARN deberían obedecer a una teoría evolutiva diferente. Hasta ahora, los experimentos funcionales son más importantes y confiables que los análisis evolutivos puros para el caso del virus ARN. Para los organismos celulares, las mutaciones de ADN se introducen principalmente durante el proceso de replicación del ADN, el siguiente paso es la fuerza de selección natural que actúa sobre estas mutaciones, donde se eliminan las perjudiciales y se mantienen las beneficiosas. Sin embargo, los virus de ARN se someten al proceso de transcripción inversa (como el VIH) o al proceso de replicación de ARN (como el SARS-

CoV-2). Los desajustes introducidos durante la transcripción inversa o la replicación de ARN se mantendrían en la descendencia; pero, antes de aplicar la fórmula evolutiva a los virus de ARN uno debe indicar si la replicación de ARN tiene tasas de desajuste similares a las de la replicación de ADN. Los ADAR (desaminasa de adenosina que actúan sobre ARN) son enzimas de edición de ARN que se dirigen al ARN bicatenario y convierten la adenosina en inosina que la maquinaria de traducción lee como si fuera guanosina. Aparte de su papel en la generación de diversidad de proteínas en el sistema nervioso central, los ADAR se han implicado en la hipermutación de algunos virus de ARN, aunque no se comprende bien por qué ocurre esta hipermutación. La agrupación de estas mutaciones y el contexto en el que ocurren indica que han sido causadas por ADAR (Carpenter et al., 2009).

Las modificaciones postraduccionales (PTM) se refieren a las modificaciones covalentes de los polipéptidos después de que se sintetizan, agregando regulación temporal y espacial para modular las funciones de las proteínas. Al ser parásitos intracelulares obligados, los virus dependen de la maquinaria de síntesis de proteínas de las células huésped para apoyar la replicación y, como era de esperar, muchas proteínas virales están sujetas a PTM. Muchas proteínas CoV son modificadas por PTM, incluida la glicosilación y palmitoilación de la proteína de la cubierta y la espiga, la glicosilación ligada a N u O de la proteína de membrana, la fosforilación y ADP-ribosilación de la proteína nucleocápside y otras PTM en proteínas no estructurales y accesorias (Fung y Liu, 2018). Estas modificaciones postraduccionales pueden ayudar en el plegamiento de proteínas y desempeñar papeles importantes en la funcionalidad de la proteína S (Zheng et al., 2018). Las glicoproteínas de la superficie de numerosos virus patógenos con envoltura, maduran proteolíticamente durante la infección en el hospedador o en líneas celulares cultivadas y son esenciales para el inicio de la infección. En otros casos, este procesamiento se lleva a cabo mediante proteínas convertasas (PC), como furina, PC5 y PC7, que son las principales candidatas para procesar las glicoproteínas de superficie de virus patógenos, como el virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2, el virus de la influenza aviar H5N1, el virus del Ébola y el virus sincitial respiratorio (RSV). La proteína espiga (S) del coronavirus (CoV), una proteína de fusión viral de clase I, es responsable de la unión viral y la entrada en las células diana y de la propagación de célula a célula durante la infección. Las proteínas de fusión típicas de clase I normalmente requieren procesamiento en una posición muy cercana del péptido de fusión para exponer la subunidad anclada a la membrana. Recientemente, se informó que la activación proteolítica por una proteasa endosómica, la cathepsina L, y una proteasa unida a la membrana, el factor Xa, juegan un papel en la entrada del virus síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) (Yamada y Liu, 2009).

Primero, fue el campo de la epigenética quien identificó roles importantes para las modificaciones del ADN y las histonas; ahora, la epitranscriptómica ha comenzado a caracterizar y legitimar la importancia de las modificaciones del ARN en los tres reinos de la vida. Con respecto a los eucariotas, las modificaciones del ARN juegan un papel en la regulación de la estructura y función del ARN de transferencia (ARNt) y del ARN ribosómico (ARNr), la eficiencia y estabilidad de la traducción del ARN mensajero (ARNm), la maduración del microARN y la diferenciación celular. Estudios recientes en el campo de la epitranscriptómica viral han establecido un papel importante para estas modificaciones químicas durante la infección viral, que pueden afectar positivamente la replicación del ARN o afectar negativamente al ensamblaje del ARN, dependiendo del estilo de vida del virus (Gonzales-Van Horn y Sarnow, 2017). La N (6) -metilación de la adenosina (que forma M (6) A) es la modificación postranscripcional más abundante dentro de la región codificante del ARNm; esta modificación del ARNm actúa como barrera a la acomodación del ARNt y al alargamiento de la traducción. En general, se demuestran que la modificación química del ARNm puede cambiar la dinámica de traducción (Choi et al., 2016). Los ARNr se modifican ampliamente durante su transcripción y posterior maduración en el nucleolo, núcleo y citoplasma. La reciente identificación de sitios de 2'-O-metilación y pseudouridilación subestequiométrica ha anulado la noción de que todas las modificaciones de ARNr están presentes constitutivamente en los ribosomas. Si bien los mecanismos que regulan la modificación parcial y las funciones de los

ribosomas se desconocen en gran medida, se han observado cambios en el patrón de modificación del ARNr en respuesta a cambios ambientales durante el desarrollo y en la enfermedad, que pueden contribuir al control de la traducción de la expresión génica (Sloan et al., 2016). Las modificaciones de ARN son actores emergentes en el campo de la regulación postranscripcional de la expresión génica y están atrayendo un grado comparable de interés en la investigación de las modificaciones de ADN e histonas en el campo de la epigenética (Helm y Motorin, 2017).

6. A MODO DE REFLEXIÓN

Todos ya entendemos que las epidemias y pandemias no son algo nuevo en nuestra historia, pero en los últimos años somos testigos de nuevos brotes, muchos de ellos por virus, que causan alarma mundial. Los motivos de estos brotes muchas veces son motivos humanos y derivan de nuestro modo de vida y existencia, como el vivir en grandes ciudades, los viajes intercontinentales, intercambios comerciales, migraciones, etc. En plena globalización, vemos que cada vez es más probable la aparición de “casos importados”, en los cuales individuos infectados en lugares remotos del planeta desarrollan la enfermedad aguda en nuestro entorno. El excesivo crecimiento de la población, el cambio climático, la creciente y desordenada urbanización, las transacciones comerciales de productos entre países distantes son otros factores principales que aumentan el riesgo de la aparición y propagación de patógenos (Ávila, 2020). En relación a la participación del cambio climático, su proceso funcionaría así: los climas cálidos aceleran los procesos metabólicos celulares, permitiendo que las reacciones químicas sucedan a una mayor velocidad, lo que implicaría una mayor producción de radicales libres del oxígeno, que pueden actuar sobre el DNA y que pueden aumentar la frecuencia de mutaciones. Estos metabolismos acelerados aumentan la replicación del ADN, lo cual puede incrementar el número de errores en la replicación y aumentar también la frecuencia de mutaciones, que, a través de las presiones de selección natural, puedan propiciar la aparición de nuevas especies o nuevas adaptaciones en las especies. Esto refuerza la teoría de que el ser humano puede mejorar la evolución de su resistencia a las enfermedades en un ambiente natural o con un estilo de vida que permita el contacto armonioso con la naturaleza (Mercado, 2009).

7. CONCLUSIONES

De lo revisado, podemos concluir que el origen del SARS-CoV-2 está sustentado por las teorías de la selección natural (Darwin) y de los caracteres adquiridos o adaptativa (Lamarck), por los siguientes planteamientos:

- El primero propone que el virus va adquiriendo sus características genéticas por selección natural en el animal que transmitió el virus al hombre. El segundo plantea que las características de identidad, forma de transmisión y de contagio entre humanos, se dio ya en el hombre y que también las adquirió por selección natural, después de producirse la transferencia zoonótica. El tercero propone un mecanismo de selección natural durante el pasaje para dar origen al SARS-CoV-2 y que se daría en un huésped intermediario animal, antes de la transferencia zoonótica y que podría provenir a partir del SARS-CoV de pangolín.
- La teoría adaptativa, apoyada en la epigenética, teoriza que los genomas virales ARN, como el SARS-CoV-2, a lo largo del tiempo evolutivo, han intercambiado material genético con otros virus, lo que podría estar pasando con los coronavirus, y también estar intercambiando genes con sus hospederos, lo que modificaría permanentemente su información genética y se transmitirían a la próxima generación, mecanismo conocido como el proceso de transmisión y evolución horizontal.

8. AGRADECIMIENTO

Agradecido que la historia evolutiva vuelva a encontrar a los dos mejores exponentes de la ciencia evolutiva; Darwin y Lamarck

9. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

No aplica

10. CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no incurre en conflictos de intereses.

11. FINANCIAMIENTO

EL autor declara que no recibió ningún financiamiento

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., y Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26, 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
- Ávila, J. F. (2020). Coronavirus covid-19; patogenia, prevención y tratamiento. Salusplay Editorial. ISBN: 978-84-16861-95-8 2020. https://evidencia.com/wp-content/uploads/2020/03/CORONAVIRUS-COVID-19_-patogenia-prevenci%C3%B3n-y-tratamiento-2%C2%AA-Ed-15.03.2020-ISBN-978-84-16861-95-8-.pdf.
- Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S., y Ciccozzi, M. (2020). The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*; 92, 455–459. <https://doi.org/10.1002/jmv.25688>.
- Boni, M., Lemey, P., Jiang, X., Tsan-Yuk, T., Perry, B. W., Castoe, T. A., Rambaut, A., y Robertson, D. L. (2020). Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*, 5, 1408–1417. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0771-4>.
- Carpenter, J., Keegan, L., Wilfert, L., O'connell, M. A., y Jiggins, F. (2009). Evidence for ADAR-induced hypermutation of the *Drosophila sigma* virus (Rhabdoviridae). *BMC Genet*; 10, 75. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-10-75>.
- Castro, L. (2009). La medicina darwinista: el origen evolutivo de la enfermedad. *Ambociencias-monográfico*, diciembre, 49-53. <https://core.ac.uk/download/pdf/233583748.pdf>.
- Celis, Y., Rubio, V., y Camacho, M. (2017). Evolutionary Origin of Antibiotic Resistance, A Historical Perspective. *Rev. Colomb. Biotecnol*, XIX (2), 1005-117. <https://doi:10.15446/re.colomb.biote.v19n2.69501>.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. (2020). Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización, 2 de junio 2020. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. España. https://pnsd.sanidad.gob.es/noticiasEventos/actualidad/2020_Coronavirus/pdf/20200421_INFORME_CIENTIFICO_SANIDAD_COVID-19.pdf.
- Choi, J., Leong, K., Demirci, H., Chen, J., Petrov, A., Prabhakar, A., O'Leary, S., Dominissini, D., Rechavi, G., Soltis, S. M., Ehrenberg, M., y Puglisi, J. D. (2016). N (6)-methyladenosine in mRNA disrupts tRNA selection and translation-elongation dynamics. *Nat Struct Mol Biol*, 23(2), 110-115. <http://doi.10.1038/nsmb.3148>.
- Chuong, E. B., Elde, N. C., y Feschotte C. (2016). Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science*, marzo 4, 351(6277), 1083-7. <http://doi:10.1126/science.aad5497>.
- Cui, J., Li, F. y Shi, Z. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17, 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- De Vicente, A. (2020) La evolución de los microorganismos patógenos. "¿Aprendiendo a ser malos?" Departamento de Microbiología. Universidad de Málaga. <http://www.encuentros.uma.es/encuentros100/patogenos.htm>.

- Diez, F., y Plaza, J. (2020). Origen del SARS-Cov-2. Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII), agosto. <http://hdl.handle.net/20.500.12105/9559>.
- Domingo, E., Baranowski, E., Nunez, J., Ruiz, C., Sierra, S., Molina, N. y Sobrino, F. (2000). Cuasiespecies y evolución molecular de virus. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz*, 19(1), 55-63. <https://www.oie.int/doc/ged/D9287.PDF>.
- Dong, Y., Guo, W., & Ren, Q. (2020). Research on the Evolutionary Path of COVID-19. *Journal of Physics: Conference Series*, 1575 012228. <https://doi:10.1088/1742-6596/1575/1/012228>.
- Fung, T., y Liu, D. (2018). Post-translational modifications of coronavirus proteins: roles and function. *Future Virol*, 13(6), 405–430. <https://doi.org/10.2217/fvl-2018-0008>.
- García, R., Ayala, P., y Perdomo, S. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev. Cienc. Salud*, 10(1), 59-71. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=56222455006>.
- Gonzales-Van Horn, S., y Sarnow, P. (2017). Making the Mark: The Role of Adenosine Modifications in the Life Cycle of RNA Viruses. *Microbio huésped celular*, 21(6), 661–669. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.05.008>.
- Helm, M., y Motorin, Y. (2017). Detecting RNA modifications in the epitranscriptome: predict and validate. *Nat Rev Genet*, 18(5), 275-291. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.169>.
- Lazcano, A. (2010). Origen y evolución de los virus: ¿genes errantes o parásitos primitivos? *Mensaje Bioquímico*, 34(2010), 73-84. http://metabase.uaem.mx/bitstream/handle/123456789/1471/280_8.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Li, Y., Yang, X., Wang, N., Wang, H., Yin, B., Yang, X., y Jiang, W. (2020a). Pros and cons of the application of evolutionary theories to the evolution of SARS-CoV-2. *Future Virology*, 15 (6), 369-372. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0048>.
- Li, Y., Yang, X., Wang, N., Wang, H., Yin, B., Yang, X., y Jiang, W. (2020b). The divergence between SARS-CoV-2 and RaTG13 might be overestimated due to the extensive RNA modification. *Future Virol*; 15(6), 341–347. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0066>.
- Long, QX., Liu, BZ., Deng, HJ., Cheng, G., Deng, K., Chen, YK., Liao, P., Qiu JF, Lin, Y., Cai, XF., Wang, DQ., Hu, Y., Ren, JH., Tang, N., Xu, YY., Hua, Li., Mo, Z., Gong, F., Zhan, XL....y Huang, AL., *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 26, 845–848 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- López, C. E. (2011). Los nuevos pilares de la teoría evolutiva a la luz de la genómica. *Acta Biológica Colombiana*, 16(3), 89-102. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actabiol/article/view/17394>
- Mercado, P. E. (2007). La medicina darwiniana como teoría científica dentro del campo de la teoría de la selección natural. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Trujillo. <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/5410>.
- Mercado, P. E. (2009). Cambio Climático y las infecciones emergentes explicado por la Medicina darwiniana. Congreso Internacional de Ecología y Medio Ambiente. Universidad Nacional de Trujillo. Libro de resúmenes, p. 31. http://bibliotecas.upse.edu.ec/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=13311&query_desc=an%3A13290.
- Mercado, P. E. (2016a). Medicina Darwiniana. Signos y síntomas ¿Ataque o defensa? *REBIOL*, 36(2), 65 – 81. <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/faccbiol/article/view/1713/1689>.
- Mercado, P. E. (2016b). Medicina Darwiniana: Enfoque Científico Evolucionista Que Explica El Origen De Las Enfermedades. *Acta Méd. Orreguiana Hampi Runa*; 16 (2), 225-236. <https://es.scribd.com/document/403837994/medicina-darwiniana-tesis>.

- Millán, J., Rodríguez, A., Camacho, G., Mendoza, H., Rodríguez, I. y Álvarez, C. (2020). A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (SARS CoV-2). *Infectio*, 24(3), 187-192. <http://doi.org/10.22354/in.v24i3.848>.
- Mojica, R., y Morales, M. (2020). Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review. *SEMERG*, 46, 65-77. <http://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>.
- Nemunaitis, J., Stanbery, L., & Senzer, N. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: let the virus be its own demise. *Future Virol*, 15(6). <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0068>.
- Peretó, J. (2020). La COVID-19 y el lado oscuro de la promiscuidad de la vida. *Métode Universidad de Valencia*, 2(105), 6-7. <https://metode.es/revistas-metode/opinio-revistas/la-covid-19-y-el-lado-oscuro-de-la-promiscuidad-de-la-vida.html>.
- Rybicki, E. (2008). Where did viruses come from? *Scientific American*, March, 298(3). <https://www.scientificamerican.com/article/experts-where-did-viruses-come-fr/>.
- Salazar, M., López, O., León, G., Ramírez, J. y Castro, M. (2010). The origin of genetic variability of influenza viruses. *Gac Méd Méx*, 146(3), 199-206. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2010/gm103f.pdf>.
- Sloan, K., Warda, A., Sharma, S., Entian, K., Lafontaine, D. y Bohnsack, M. (2017). Tuning the ribosome: The influence of rRNA modification on eukaryotic ribosome biogenesis and function. *RNA Biol*, 14(9), 1138-1152. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1259781>.
- Tang, X., Wu, C., Li, X., Yuhe, S., Xinmin, Y., Xinkai, W., Yuange, D., Hong, Z., Yirong, W., Zhaohui, Q., Jie, C. y Jian, L. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2., *Nacional Science Review*, 7(6), 1012–1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
- Torres, L.J. (2020) ¿Cuál es el origen del SARS-CoV2? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 58(1),1-2. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2020/ims201a.pdf>.
- Trilla, A. (2020). One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Med Clin (Barc)*, 154(5), 175–177. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002>.
- Wang, C., Horby, P., Hayden, F. & Gao, G. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395(10223), 470–473. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0066>.
- Yamada, Y., y Liu, D. (2009). Proteolytic activation of the spike protein at a novel RRRR/S motif is implicated in furin-dependent entry, syncytium formation, and infectivity of coronavirus infectious bronchitis virus in cultured cells. *J. Virol*, 83(17), 8744–8758. <https://doi.org/10.1128/JVI.00613-09>.
- Zheng, J., Yamada, Y., Fung, T., Huang, M., Chia, R. y Liu, D. (2018). Identification of N-linked glycosylation sites in the spike protein and their functional impact on the replication and infectivity of coronavirus infectious bronchitis virus in cell culture. *Virology*; 513, 65–74. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1259781>.
- Zhou, P., Yang, XL., Wang, XG, Hu, B., Zhang, L., Zhan, W., Si, HR., Zhy, Y., Li, B., Lin, C., Hui-Dong, C., Jing, C., Yun, L., Hua, G., Ren-Di, J., Mei-Qin, L., Ying, C., Xu-Rui, S., Xi, W...y Li, Z. (2020), A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*; 579, 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

Citar como:

Mercado, P. 2020. Origen del SARS-CoV-2: ¿Selección natural o selección adaptativa? *REBIOL* 42(2):286-297. DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rebiol.2020.40.02.14>.