

Coronavirus y murciélagos

Elías Fernando Rodríguez Ferri

Universidad de León. Departamento de Sanidad Animal. Campus de Vegazana; Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León. El Albéitar. Paseo de la Facultad de Veterinaria 25, 24071-León

Resumen

Desde la emergencia del SARS (síndrome respiratorio agudo grave) en 2002-03 en China y, demostrada la relación etiológica con murciélagos, estos particulares mamíferos voladores han despertado un interés inusitado por parte de los científicos e investigadores. A sus caracteres singulares del vuelo unen otros no menos importantes, como sus hábitos nocturnos, ecolocalización, longevidad y su condición de reservorios de gran cantidad de virus, sobre todo ARN, que no suponen en ellos cambios clínicos, con toda probabilidad el resultado de un fenómeno de tolerancia y persistencia viral en el que están implicados mecanismos de control de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa muy sofisticados, capaces de mantener un estado que puede romperse en condiciones excepcionales y representar un factor de riesgo para el salto a otros animales o el hombre. En este artículo se revisa el interés particular de los coronavirus en relación con los murciélagos.

Palabras clave

Coronavirus, emergentes, murciélagos, pandemias

Introducción

Hasta la emergencia del SARS, la relación de los murciélagos con los coronavirus no había despertado interés, aunque su relación con algunas enfermedades, como la rabia, se conocía de antiguo. En la segunda mitad del siglo XX se puso de manifiesto su relación con el ébola o las encefalitis Nipah y Hendra, organizándose así un cuerpo de conocimiento que fue incrementando el atractivo respecto de la relación de los quirópteros con un grupo numeroso de virus emergentes (Bonilla-Aldana *et al.*, 2021) entre los que los coronavirus son parte principal. En estos, las evidencias señalan la ausencia de clínica en un estado de reservorio perfecto para otros animales y, en su caso, el hombre.

Coronavirus

Los coronavirus (CoV) son virus con ARN (ácido ribonucleico) de una sola cadena y polaridad positiva (5'-3'), envueltos, implicados en numerosos procesos respiratorios o digestivos de los animales y el hombre. Están integrados en el orden Nidovirales, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* que incluye, según el ICTV (Comité Internacional de Taxonomía de Virus), los géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* (propuesto) y *Gammacoronavirus* (*AlphaCoV*, *BetaCoV*, *DeltaCoV* y *GammaCoV*) (ICTV, 2020) formados, a su vez, por subgéneros, y alrededor de 40 especies (**Tabla 1**). Desde el SARS, se han identificado numerosos coronavirus cuya adscripción está pendiente, sospechando que en un futuro próximo el número de especies se incremente.

Tabla 1. Taxonomía general de los coronavirus (ICTV) 2020

Familia, Género	Subgénero	Especies
<i>Coronaviridae, Alphacoronavirus</i>	<i>Colacovirus</i>	CDPHE15 (murciélagos)
	<i>Decacovirus</i>	HKU10 (murciélagos) y HuB-2013 (<i>R. ferrumequinum</i>)
	<i>Duvinacovirus</i>	229E (humano)
	<i>Luchacovirus</i>	CoV de la rata Luchen Rn
	<i>Minacovirus</i>	CoV del visón 1
	<i>Minunacovirus</i>	CoV de <i>Minopterus</i> 1 y HKU8
	<i>Myotacovirus</i>	CoV de <i>Myotis ricketti</i> Sax-2011
	<i>Nyctacovirus</i>	SC-2013 (<i>Nyctalus velutinus</i>) y 3398 (<i>Pipistrellus kuhii</i>)
	<i>Pedacovirus</i>	CoV de la diarrea epidémica porcina y CoV 512 (<i>Scotophilus</i>)
	<i>Rhinacovirus</i>	HJU2 (<i>Rhinolophus</i>)
	<i>Setracovirus</i>	NL63 (humano) y el relacionado BtKYNL63-9b
	<i>Soracovirus</i>	T14 (<i>Sorex araneus</i>)
	<i>Sunacovirus</i>	X74 (<i>Suncus murinus</i>)
	<i>Tegacovirus</i>	AlphaCoV tipo 1
<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	BetaCoV tipo 1 (HK-OC43), HKU24 (<i>China rattus</i>), HKU1 (humano), CoV murino, 2JL14 (<i>Myodes</i>),
	<i>Hibecovirus</i>	Hp Beta-CoV Zhejiang2013 (murciélagos)
	<i>Merbecovirus</i>	tipo 1 (erizo), MERS (humano), HKU5 (<i>Pipistrellus</i>), HKU4 (<i>Tylonictoris</i>)
	<i>Nobecovirus</i>	C704 (<i>Eidolon</i>), GCCDC1 (<i>Rousettus</i>), HKU9 (<i>Rousettus</i>)
	<i>Sarbecovirus</i>	SARS-1, SARS-2 (humanos)
<i>Deltacoronavirus</i>	<i>Andecovirus</i>	HKU20 (ánade)
	<i>Buldecovirus</i>	HKU11 (búlbulo), HKU21 (polla de agua común), HKU15, HKU13 (munia), HKU16
	<i>Herdecovirus</i>	HKU19 (garza nocturna)
<i>Gammacoronavirus</i>	<i>Brangacovirus</i>	CB178 (ganso)
	<i>Cegacovirus</i>	SW1 (ballena beluga)
	<i>Igacovirus</i>	CoV aviar, 9203 aviar, 2714 del pato

Aunque murciélagos y roedores se consideran el reservorio natural de *AlphaCoV* y *BetaCoV*, siendo las aves de los *DeltaCoV* y *GammaCoV*, lo cierto es que el espectro de hospedadores es, realmente, más amplio, cubriendo otros mamíferos terrestres y acuáticos además de aves y, por supuesto, el caso del hombre, en el que estos virus se relacionan con procesos respiratorios de baja patogenicidad al lado de otros más graves y pandémicos, como el SARS-CoV-2, la causa de la actual pandemia COVID-19 (Zhou *et al.*, 2020). La bronquitis infecciosa aviar fue el primer proceso producido por coronavirus; fue descrita en 1931 (Schalk y Hawn, 1931) y su etiología vírica, en 1933 (Bushnell y Brandly, 1933). La implicación de coronavirus en procesos respiratorios humanos, fue establecida por Tyrrell y Bynoe, en los años 60, relacionando estos agentes con el resfriado co-

mún. Almeida y Tyrrel (1967) identificaron el virus respiratorio 229E, también relacionado con el resfriado, comprobando que ambos eran similares al virus de la bronquitis aviar. Finalmente, en un artículo publicado en *Nature* (Almeida *et al.*, 1968) se utilizó, por primera vez, la denominación “Coronavirus”, aludiendo a su forma de corona solar al microscopio electrónico. A partir de esa fecha se han identificado muchos coronavirus en distintos animales; uno de los más recientes produce el síndrome de diarrea aguda en el cerdo (Zhou *et al.*, 2018), relacionado con coronavirus de murciélagos.

Es característico de estos virus su promiscuidad que, unida a una rápida capacidad evolutiva con recursos genéticos proclives (mutación y recombinación) facilitan, en coincidencia de factores favorecedores, el desbordamiento o salto de la barrera de especie, produciendo infección en otros animales de forma directa o, al menos en algunos coronavirus humanos, con intervención de intermediarios.

Algunos detalles de estos virus incluyen un tamaño que oscila entre 50 y 200 nanómetros de diámetro, forma aproximadamente esférica y una estructura formada por varias proteínas principales: la proteína N, una fosfoproteína implicada en la síntesis del ARN, está asociada al genoma formando la cápsida del virus; la proteína M (de matriz), abundante, es una glicoproteína formada por tres dominios (externo aminoterminal, transmembrana e interno carboxiterminal). La proteína E (de envoltura), es pequeña, pentamérica y funcional en el autoensamblaje. De todas, tanto en la infección como en la difusión del virus, la proteína S (de espícula) es la más importante. Se une a los receptores celulares durante la infección (ACE-2, en el hombre), siendo responsable de la fusión entre la membrana del endosoma y la envoltura y quien activa el sistema inmunitario del hospedador para formar anticuerpos neutralizantes así que, bien completa o dominios seleccionados, suele formar parte de las formulaciones vacunales. Solo el coronavirus de la hepatitis murina posee una proteína adicional, denominada HE (hemaglutinina esterasa).

Los coronavirus poseen el genoma más grande de los virus ARN conocidos (27-31 kb) que codifica para un gran número de proteínas no estructurales, además de las estructurales (hasta 29 proteínas). Casi el 70 % del genoma está representado por dos marcos abiertos de lectura (ORF), ORF1a y ORF1ab, que están solapados y sintetizan largas cadenas de polipéptidos que se escinden por proteasas, generando hasta 16 proteínas no estructurales, incluyendo la replicasa, una ARN polimerasa, ARN dependiente, que es crítica en la replicación. La acción de las proteasas es diana principal en el desarrollo de antivirales. Corriente abajo se localizan 4 ORFs que codifican para las proteínas estructurales (S, E, M y N), estando conservado el orden de los genes, que se transcribirán siempre como ARNs subgenómicos y en ese orden. Se suman, después, otros ORFs adicionales cuyo número puede variar, igual que su secuencia y orden, hasta completar un total de 9 ORFs que se expresan como subgenómicos dando lugar a todas las proteínas, algunas con funciones desconocidas.

La replicación de los coronavirus reproduce los caracteres del tipo IVa de Baltimore siendo el ARN infeccioso que, por otra parte, funciona como ARNm (mensajero) en el proceso de síntesis proteica durante la replicación. Brevemente, después de la unión del dominio RBD (dominio de unión al receptor) de la proteína S al recep-

tor celular del hospedador susceptible, se produce un endosoma que incluye la partícula vírica completa. Sigue la fusión de las membranas, del endosoma y del virus, mediada por el fragmento S2 de la proteína S y el ARN se libera en el citoplasma. El ARN genómico actúa como mensajero y es traducido en los ribosomas a dos poliproteínas tempranas (1a y 1ab) que se escinden por proteasas celulares dando proteínas no estructurales que forman un complejo necesario para iniciar la replicación. En esto, y en la síntesis de proteínas estructurales (tardías) se utiliza el ARN genómico como plantilla para la síntesis de un complementario negativo (3'-5') formando con el primero un complejo que utiliza la nueva cadena negativa para la síntesis de complementarios positivos, el ARN genómico de los virus nuevos. A ellos se une la proteína N y forma nucleocápsidas que se desplazan al retículo endoplásmico integrando primero, a nivel de la membrana, la proteína M y después, a nivel interno, el resto de proteínas estructurales. Se produce un traslado al aparato de Golgi y, en vesículas, son vehiculadas al exterior como partículas maduras.

Genéticamente, los coronavirus son muy plásticos y evolucionan mucho más rápido que otros virus debido a la acumulación de mutaciones puntuales a las que, en este propósito, se suma también la posibilidad de procesos de recombinación homóloga y heteróloga. Uno y otros hechos permiten, en el proceso de cambio de hospedador, la adaptación a los receptores celulares y la acomodación y ajuste que permite la transmisión intraespecífica en el hospedador nuevo. De modo independiente, estos sucesos de base genética pueden traducir la aparición de clados, subclados, linajes y toda suerte de variantes con diferencias a nivel antigénico y otras, que pueden modificar la virulencia y patogenicidad para una especie particular (Banner y Lai, 1991).

Murciélagos

Los murciélagos son mamíferos placentados del orden Chiroptera (del griego, "alas en las manos") con alrededor de 1400 especies. Representan el grupo más numeroso de mamíferos, después de los roedores, más del 20 %. Son los únicos que vuelan, incluso a grandes distancias en migración (géneros *Pteropus* y *Rousettus*), poseen hábitos nocturnos en los que se alimentan y aparean, y viven en colonias numerosas en cuevas, minas, edificios abandonados, puentes o algunos tipos de bosque, descansando colgados en perchas. Su antigüedad se estima en 52 millones de años y se encuentran en todas las latitudes, excepto el Ártico, la Antártida y algunas islas (Fenton, 2015).

Los murciélagos son homo o heterotermos, utilizando la hibernación para ahorrar y conservar la energía que precisan para cubrir las necesidades del vuelo. Nutritivamente se sirven de una diversidad de dietas que incluye insectos, néctar, polen, frutas, pequeños anfibios y peces y, en algunas especies, también sangre. Son propensos a la baja fecundidad con ciclos reproductivos estacionales o temporales y poseen capacidad de almacenar el esperma y, consecuentemente, la entrada en gestación, en dependencia de condiciones favorables. Son especies muy longevas incluyendo la mayoría (18 de 19) de mamíferos de vida media más larga que el hombre, un aspecto que despierta gran interés en el estudio del envejecimiento humano. Algunos ecolocalizan.

Se consideran clave por sus beneficios para la humanidad y la conservación del planeta, como los procesos de fertilización, polinización, dispersión de semillas y restauración de la vida vegetal o el control de insectos.

La singularidad del vuelo marca distancias con cualquiera otra especie de mamífero. Esta capacidad, sin embargo, posee un costo metabólico extremadamente elevado que alcanza 1200 cal/h, lo que triplica el consumo energético en cualquiera otra especie de mamífero con movilidad elevada. Para todo ello han desarrollado evolutivamente adaptaciones metabólicas y de flujo aéreo que les permiten ahorro energético; así, durante el vuelo la frecuencia cardiaca aumenta hasta 5 veces, hasta 1066 latidos por minuto, mientras que en reposo inducen bradicardias, varias veces por hora. Durante el vuelo la temperatura corporal alcanza valores comparables con la fiebre en los animales terrestres (la fiebre del vuelo), en lo que algún autor ha sugerido un mecanismo que activa la respuesta inmunitaria (O'Shea *et al.*, 2014) aunque tal hecho está sujeto a particularidades que controlan la inflamación y la respuesta antiviral facilitando la tolerancia y la persistencia como la activación amortiguada del inflamador NLRP3 (Ahn *et al.*, 2019) y la producción de IL- β 1 y otras citoquinas vía NF κ B (factor nuclear kappa de células B) y de la producción de TNF α (factor de necrosis tumoral alfa). Por otra parte, en lo que se refiere a la actividad antiviral derivada del FN (interferón) existe, al menos en algunas especies, expresión constitutiva moderada tanto de IFN como de genes estimulados por él (ISG), todo lo cual induce un estado de tolerancia que conduce a la persistencia (Clayton y Munir, 2020), que se mantiene por condiciones particulares de la respuesta inmunitaria adaptativa, con un título bajo de anticuerpos (Schountz *et al.*, 2017; Banerjee *et al.*, 2020). La rotura de este equilibrio representa un riesgo de replicación explosiva de virus y su salida al exterior, generando oportunidades de salto de la barrera de especie y el consiguiente paso al hombre, si existe exposición (Banerjee *et al.*, 2017).

Desde el punto de vista social los murciélagos se han relacionado, unas veces, con relatos de terror y otras como protectores frente a demonios, plagas o males, siendo típico la inclusión de partes de su cuerpo en fórmulas de magos o brujas. En la mitología griega, aparecen en el episodio de las harpías, seres con cuerpo de mujer y alas de murciélago, que mortificaban a Finneo, rey de Tracia, por haber revelado secretos del Olimpo. En algunas sociedades su presencia es anticipo de lluvias, símbolo de fertilidad, bienestar o supervivencia. Es conocida la leyenda de alerta a Jaime I durante el sitio de Valencia, al que una colonia de murciélagos aleteando en su tienda de campaña le advirtió de movimientos en las tropas moras, lo que permitió adelantarse a la sorpresa y vencer al enemigo, de ahí su presencia en el escudo de la ciudad. También aparecen como causa de enfermedades como la rabia en las expediciones de Núñez de Balboa y Martín de Enciso en América, según relato del cronista oficial Fernández de Oviedo.

Habitualmente, el orden Chiroptera se ha venido clasificando, con un criterio de tamaño, en los subórdenes Megachiroptera y Microchiroptera, pero ahora se está imponiendo una alternativa de base genética, en los subórdenes

Yangochiroptera y Yinpterochiroptera (Teeling *et al.*, 2018) aunque todavía están sobre la mesa otras revisiones y estudios filogenéticos (Jebb *et al.*, 2020). Los Yinpterochiroptera incluyen la familia *Pteropodidae*, de murciélagos frugívoros, migratorios y gran tamaño, que son fuente de conocimiento en aspectos de fisiología, metabolismo y sistema inmunitario y respuesta (Thomas, 1983) y la superfamilia *Rhinolophoidae*, donde se encuentran algunas de las especies vinculadas a la condición de reservorio de virus emergentes. Los *Yangochiroptera* comprenden el resto de 14 familias de murciélagos, todos las cuales ecolocalizan.

Coronavirus y murciélagos

La asociación de los murciélagos con procesos infecciosos se ciñó, tradicionalmente, a casos de rabia (Freunling *et al.*, 2009; Rodríguez Ferri y Calvo Sáez, 2020). Desde el último tercio del siglo pasado se han asociado con procesos emergentes víricos, como las encefalitis por los virus Nipah y Hendra, la fiebre hemorrágica de ébola o Reovirus (Calishert *et al.*, 2006; Negrodo *et al.*, 2011), pero su relación con enfermedades infecciosas cambió radicalmente cuando se relacionaron con el SARS en 2005 (Poon *et al.*, 2005) revelando su asociación mayoritaria con el origen de coronavirus, planteándose como causa de futuros eventos epidémicos-pandémicos (Zhu *et al.*, 2020) en lo que algunos factores como la alteración del ecosistema por la emergencia climática, la presión urbana, el comercio de vida silvestre o los mercados de animales exóticos, serían claves.

En la práctica, los murciélagos albergan más virus zoonóticos que cualquiera otra especie de mamífero o aves y, en general, aunque cuando se infectan con la mayoría lo hacen sin signos clínicos, también existen algunas excepciones como el virus Tacaribe (que en títulos altos causa mortalidad –Cogswell-Hawkinson *et al.*, 2015–), algunas especies de *Lyssavirus* (según la vía de infección) o especies de *Filovirus* (Luis *et al.*, 2015). Otros agentes, no víricos, también producen enfermedad y muerte, como *Pseudogymnoascus destructans*, el hongo causal del “síndrome de la nariz blanca” (Frick *et al.*, 2016; Rodríguez Ferri, 2021), motivo de muerte y peligro de extinción en algunas especies en Norteamérica.

Como ya hemos visto, la relación con los murciélagos se produjo a raíz de la emergencia del SARS, identificándose como causa a un coronavirus aislado en murciélagos (Li *et al.*, 2005). Desde entonces se ha recorrido un largo camino de estudio e investigación y alcanzado conclusiones extremadamente importantes. En la actualidad se han completado ya 30 genomas de estos virus (Wong *et al.*, 2019), 6 de ellos de referencia y alta calidad (Jebb *et al.*, 2019) y se han detectado o aislado coronavirus en ejemplares de todos los continentes, con tasas altas de detección de los dos géneros de los que se consideran reservorios (*AlphaCoV* y *BetaCoV*), en especial de los primeros, postulándose como ancestros de la mayoría de CoV de mamíferos, con una gran diversidad de especies hospedadoras, siempre relacionadas con un ámbito geográfico particular. El sistema de vigilancia puesto en práctica desde el SARS ha trabajado, principalmente, a partir de muestras fecales, lo que evidencia que en estos animales los CoV presentan un tropismo principalmente digestivo. Según testimonios se han aislado o detectado en estos años, entre 200 y 500 CoV a partir de animales salvajes, principalmente

murciélagos, lo que no sorprende cuando se considera que el 35 % del viroma de los murciélagos incluye CoV y, como señala Jonna Mazet, directora del programa PREDICT de la USAID (Agencia para el Desarrollo Internacional, de los Estados Unidos), solo desde 2009 se han procesado más de 164.000 muestras procedentes de zonas “calientes” (*hotspots*) donde se producen exposiciones de alto riesgo de las que se han detectado más de 1200 virus potencialmente zoonóticos y pandémicos, una parte de ellos CoV similares al SARS-CoV-2. Mazet, que también se relaciona con el proyecto de Viroma Global (*Global Viroma Project*, GVP) que pretende la recopilación y secuenciación masiva de virus a partir de fauna salvaje, alude a que en la actualidad se estima que quedan por descubrir más de 800.000 virus de reservorios animales, la mayoría de los cuales (no menos de 500.000) potencialmente zoonóticos.

Recientemente se han recogido las especies de murciélagos de las que se han detectado secuencias de CoV en la bibliografía científica (Bokelman *et al.*, 2020); en total, 132 especies de 37 géneros, siendo los más frecuentes *Rhinolophus*, *Myotis* y *Pipistrellus*. En lo que al continente europeo se refiere merece reseñarse, en esto, algunos datos de interés, como que en Italia se han identificado 3 *AlphaCoV* de *Pipistrellus kuhlii*, uno con un alto porcentaje de similaridad con un CoV de un murciélago chino (De Sabato *et al.*, 2019). En nuestro país, se han detectado 14 especies de *Alpha* y *BetaCoV* de 9 especies de murciélagos ibéricos en distintas localizaciones, algunos relacionados con otros *BetaCoV* europeos o asiáticos (Falcon *et al.*, 2011). También se han detectado CoV de murciélagos en Holanda (de *Myotis*, *Nictalus* y *Pipistrellus*), en el Reino Unido (de *Myotis nattereri*), en Alemania (de *Myotis* y *Pipistrellus*), en Hungría (de *Myotis*, *Pipistrellus* y *Rhinolophus*), en Francia (de *Myotis*, *Pipistrellus* y *Miniopterus*) o en Bulgaria, Eslovenia, Luxemburgo, Rumanía y Ucrania (Bokelman y Balkema-Buschmann, 2021)

Decaro y Lorusso (2020) revisaron también la variedad de CoV (*AlphaCoV* y *BetaCoV*) de murciélagos desde la emergencia del SARS justificando su condición de reservorios. Como se ha señalado, las aves lo serían de los *DeltaCoV* y *GammaCoV*, y los roedores serían reservorios del subgénero *Embecovirus* del género *BetaCoV* (Wong *et al.*, 2019).

Alphacoronavirus (AlphaCoV)

Son los más abundantes en murciélagos. El subgénero *Colacovirus* comprende la especie CDPHE15 con dos cepas denominadas CDPHE15/USA/2006 y *Myotis lucifugus* CoV (Myl-CoV) un 98,2 % similares. Ambas han sido detectadas en *Myotis lucifugus* (Subhudi *et al.*, 2017) y asociadas con signos inflamatorios.

En *Decacovirus* se ha identificado la especie HuB-2013 de *Rhinolophus ferrumequinum* con las cepas BtMs-AlphaCoV/GS2013 y BtRf-AlphaCoV/HuB2013, registradas en China, de *Myotis* spp y *R. ferrumequinum* (Wu *et al.*, 2016) que comparten más del 98 % de identidad. La especie HKU10 también China, se identificó en 2005, de *Rousettus* spp e *Hipposideros* spp (Decaro y Lorusso, 2020).

En el subgénero *Minunacovirus* se incluyen las especies *Miniopterus bat CoV 1* y *HKU8*. La primera se detecta normalmente en *Miniopterus magnater*

(como tipo 1A) y *M. pusillus* (tipo 1B). HKU8, se ha detectado en *M. magnater*, *M. pusillus* y *M. scheibersii* (Chu *et al.*, 2008). También se han detectado coinfecciones por 1B y HKU8 (Tong *et al.*, 2009).

En *Myotacovirus* se incluye el *AlphaCoV* de *Myotis ricketti Sax-2011* y en *Nyctacovirus* el *AlphaCoV* de *Nyctalus velutinus SC-2013*.

En *Pedacovirus* se incluye el *CoV* de *Scotophilus 512* descrito en 2005, de *S. kuhlii*. La cepa *BtCoV/512/2005* es la más representativa y comparte precursor con el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) (Banerjee *et al.*, 2019).

En el subgénero *Rhinacovirus* se incluye HKU2 que se identificó de *Rhinolopus sinicus* (Woo *et al.*, 2006), que comparte un 86 % de similaridad con el *CoV* del síndrome de diarrea aguda grave del cerdo (Zhou *et al.*, 2018).

En el subgénero *Setracovirus*, las cepas *BtKYNL63-9a*, *BtKYNL63-9b* y *BtKYNL63-15*, se identificaron en 2010 en Kenia, del murciélago *Triaenops afer* y forman la especie *NL63*, habiéndose propuesto su relación con el origen de dos de las cepas de *AlphaCoV* humanos causa del resfriado común, las *HCoV-229E* y *HCoV-NL63* (Tao *et al.*, 2017). El *HCoV-229E* (del subgénero *Duvinacovirus*) reconoce como ancestro un *AlphaCoV* de las alpacas (Corman *et al.*, 2015), pero el *HCoV-NL63* es, probablemente, un recombinante originado desde coronavirus relacionados con el anterior (229E), asociado con murciélagos hiposideros y de otros asociados con *Triadenops afer*. Más recientemente, en murciélagos hiposideros africanos, se han detectado también, otros virus estrechamente relacionados con el *HCoV-229E*.

Betacoronavirus (BCoV)

El subgénero *Hibecovirus* integra la especie *Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang 2013*, formada por cepas aisladas y caracterizadas en China de *Hipposideros pratti* (Wu *et al.*, 2016). La cepa *Ro-BatCoV GCCDC1 356*, fue identificada en 2014, de heces de *Rousettus leschenaultii*, un frugívoro pterópido del sur de China y está incluida en la especie *GCCDC1* de *Rousettus*, en el subgénero *Nobecovirus* al que también pertenece la cepa *HKU9* de *R. leschenaultii*, que también se ha descrito en otros murciélagos chinos. Otros virus similares se han detectado en *H. commersoni* y *R. aegyptiacus* en África (Tong *et al.*, 2009).

El subgénero *Merbecovirus* incluye el *CoV* que produce el MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio) aislado en 2012. Comparte identidad con otros *CoV* de murciélagos, como el *Ty-BatCoV HKU4* descrito en *Tylonycteris pachypus* y *Pi-BatCoV HKU5*, descrito en *Pipistrellus abramus*. El *CoV* del MERS es más próximo al *HKU4* mientras que el *HKU5* se ha encontrado en especies de *Pipistrellus* (Fan *et al.*, 2019). En cualquier caso, hasta la fecha no se ha detectado un coronavirus de murciélago que pueda explicar, por completo, su origen quiróptero, aunque se acepte. Se desconoce el mecanismo de su emergencia en los dromedarios y el hombre, postulándose que sus ancestros habrían estado circulando mucho tiempo en murciélagos antes de adaptarse al receptor *DPP4* humano; por esa razón el *CoV HKU4*, que puede unirse a ese receptor, representa un riesgo serio, igual que algunos otros que habrían adquirido tal capacidad por recombinación (Luo *et al.*, 2018).

El subgénero **Sarbecovirus**, incluye los virus SARS-CoV y SARS-CoV-2. Respecto del primero, inicialmente se relacionó con la civeta de palma, pero investigaciones adicionales identificaron coronavirus en murciélagos *Rhinolophus* que mostraron identidades de nucleótidos de entre 87 al 92 % con los aislados de humanos (Hu *et al.*, 2015) señalando a estos murciélagos como reservorios naturales, proponiéndose que el SARS-CoV emergió por evolución, mediante recombinación de CoVs de murciélagos (Ge *et al.*, 2013). La cepa WIV1 la más próxima al SARS-CoV (un 95 % de identidad de los nucleótidos) capaz de unirse al receptor ACE-2, pudo haber surgido de la recombinación de dos cepas prevalentes de SARS-CoV de murciélagos.

SARS-CoV-2, el coronavirus de la COVID-19, pertenece al grupo de coronavirus relacionados con el SARS. Utiliza el receptor ACE-2 a través de la unión con el RBD de la proteína S (Hoffman *et al.*, 2020) y, probablemente, tiene también un origen quiróptero. Hasta ahora, el virus más relacionado, con un 96,2 % de identidad, es la cepa BatCoV RaTG13, identificada a partir de *Rhinolophus affinis* (Malaiyan *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020). La proteína S del SARS-CoV-2 es altamente divergente de la de otros CoVs, con menos del 75 % de identidad respecto de todos los SARS-CoVs descritos, excepto la señalada del RaTG13, con el que tiene una similaridad del 93,1 % y, aunque el SARS-CoV-2 utiliza el ACE-2, cinco de los seis residuos de aminoácidos críticos en el RBD son diferentes de los del SARS-CoV, pero idénticos a los del SARS-CoV del pangolín, razón por la que se ha especulado con que la región RBD del SARS-CoV-2 puede haberse originado mediante eventos de recombinación reciente en pangolines o que el SARS-CoV-2 y los SARS-CoVs de los pangolines representan el resultado de la co-evolución (Lam *et al.*, 2020).

Bibliografía

- Ahn, M., Anderson, D.E., Zhang, Q., Tan, C.W. *et al.* 2019. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol*, 4:789-799
- Almeida, J.D., Berry, D.M., Cunningham, C.H., Hamre, D., Hofstad, M.S. *et al.* 1968. Virology: Coronavirus. *Nature*, 220:650.
- Almeida, J.D., Tyrrell, D.A.J. 1967. The morphology of three previously uncharacterised human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol*, 1:175.
- Banerjee, A., Baker, M., Kulcsar, K., Misra, V., Plowright, R., Morsmannk, S. 2020. Novel insights into immune systems of bats. *Front Immunol*, 11:26.
- Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V., Frieman, M., Mossman, K. 2019. Bats and coronaviruses. *Viruses*, 11:E41
- Banner, L.R., Lai, M.M. 1991. Random nature of coronavirus RNA recombination in the absence of selection pressure. *Virology*, 185:441-445
- Bokelman, M., Balkema-Buschmann, A. 2021. Coronaviruses in bats. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 134:1-16
- Bonilla-Aldana, K., Jimenez-Díaz, D., Arango-Duque, J.S., Aguirre Flors, M., *et al.* 2021. Bats in ecosystem and their wide spectrum of viral infections potential threats; SARS-CoV-2 and other emerging viruses. *Int J Infect Dis*, 102:87-96

- Brook, C.E., Dobson, A.P. 2015. Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends Microbiol*, 23:172–180.
- Bushnell, L.D., Brandly, C.A. 1933. Bronquitis infecciosa aviar. *Poultry Science*, 12:55-60
- Calisher, C.H., Childs, J.E., Field, H.E., Holmes, K.V., Schountz, T. 2006. Bats: important reservoir host of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev*, 19:531-545
- Clayton, E., Munir, M. 2020. Fundamental characteristics of bat interferon system. *Front Cell Infect Microbiol*, 10:527921
- Chu, D.K., Peiris, J.S., Chen, H., Guan, Y., Poon, L.L. 2008. Genomic characterizations of bat coronaviruses (1A, 1B and HKU8) and evidence for co-infections in *Miniopterus* bats. *J Gen Virol*, 89:1282-1287
- Cogswell-Hawkinson, A. Bowen, R., James, S., Gardiner, D. *et al.* 2012. Tacaribe virus causes fatal infection of an ostensible reservoir host, the Jamaican fruit bat. *J Virol*, 86:5791–5799.
- Corman, V.M., Baldwin, H.J., Tateno, A.F., Zerbinati, R.M. *et al.* 2015. Evidence for an ancestral association of human coronavirus 229E with bats. *J Virol*, 89:11858-11870
- De Sabato, L., Lelly, D., Faccin, F., Canciani, S. *et al.* 2019. Full genome characterization of two Alpha-coronavirus species from Italian bats. *Virus Res* 260:60-66
- Decaro, N., Lorusso, A. 2020. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): a lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol*, 244:108693
- Falcon, A., Vázquez-Morón, S., Casas, I., Aznar, C., Ruiz, G. *et al.* 2011. Detection of alpha and betacoronaviruses in multiple Iberian bat species. *Arch Virol.*, 156:1883-1890
- Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z.L., Zhou, P. 2019. Bat coronaviruses in China. *Viruses*; 2(3):E210 11
- Fenton, M.B. 2015. Bats: A world of science and mystery. University of Chicago Press, USA
- Freuling, C., Vos, A., Johnson, N., Kaipf, I., Denzinger, A. *et al.* 2009. Experimental infection of serotine bats (*Eptesicus serotinus*) with European Bat *Lyssavirus* type1a. *J Gen Virol*, 90:2493-2502
- Frick, W.N., Puechmaille, S.J., Willis, C.K.R. 2016. White-nose syndrome in bats. *Ecol Evolut Biol.* Univ California; Chapt 9, 245-262
- Ge, X.Y., Li, J.L., Yang, X.L., Chmura, A.A., Zhu, G., Epstein, J.H. 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE-2 receptor. *Nature*, 503:535-538
- Hoffmann, M., Kleine, H., Schroeder, S., Krüger, N. *et al.* 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, pii:S0092 8674(20)30229 4
- Hu, B., Ge, X., Wang, L.F., Shi, Z. 2015. Bat origin of human coronaviruses. *Virol J*, 12:221
- ICTV (Comité internacional de Taxonomía de Virus). Taxonomía de virus. Versión 2020. Orthocoronaviridae. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/223/coronaviridae-figures. (Acceso 1/10/2021)
- Jebb, D., Huang, Z., Pippel, M., Hughes, G. *et al.* 2020. Six new reference quality bat genomes illuminate the molecular basis and evolution of bat adaptations. *Nature*, 583:578-585

- Lam, T., Shum, M.H., Zhu, H.C., Tong, Y.G. *et al.* 2020. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583:282-285
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W. *et al.* 2005. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310:676-679
- Luis, A.D., Hayman, D.T.S., O'Shea T.J., Cryan P.M. *et al.* 2013. A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc R Soc Lond B* 280:20122753
- Luo, C.M., Wang, N., Yang, X.L., Liu, H.Z. *et al.* 2018. Discovery of novel bat coronaviruses in South China that use the same receptor as Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*, 92, e00116-18
- Malaiyan, J., Arumugan, S., Mohan, K., Radhakrishnan, G.G. 2020. An update on the origin of SARS-CoV-2: Despite closest identity, bat (RaTG13) and pangolin derived coronaviruses varied in the critical binding site and O-link glycan residues. *J Med Virol*, doi: 10.1002/jmv.26261
- Mühldorfer, K., Speck, S., Kurth, A., Lesnik, R. *et al.* 2011. Diseases and causes of death in European bats: dynamics in disease susceptibility and infection rates. *PLoS One*, 6:e29773
- Negredo, A., Palacios, G., Vázquez-Moro, S., González, F. *et al.* 2011. Discovery of an ébolavirus-like-filovirus in Europe. *PLoS Pathog*, 7:e1002304
- O'Shea, T., Cryan, P., Cunninham, A. *et al.* 2014. Bat flight and zoonotic virus. *Emerg Infect Dis*, 20(5):741-745
- Poon, L.L., Chu, D.K., Chan, K.H., Wong, O.K., Ellis, T.M. *et al.* 2005. Identification of a novel coronavirus in bats. *J Virol*, 79:2001-2009
- Rodríguez-Ferri, E.F., Calvo-Sáez, L.A. 2020. El poder de la rabia. Organización Colegial Veterinaria de España.
- Rodríguez-Ferri, E.F. 2021. Amigos o enemigos. Murciélagos en el origen y emergencia de zoonosis, con referencia particular a la rabia. Anales de la Real Academia de Medicina de Valladolid, (pendiente)
- Schalk, A.F., Hawn, M.C. 1931. An apparently new respiratory disease of baby chicks *J Am Vet Med Ass.*, 78:413-423
- Schountz, T., Baker, M.L., Butler, J., Munster, V. 2017. Immunological control of viral infections in bats and the emergence of viruses highly pathogenic to humans. *Front Immunol*, 8:1098
- Subudhi, S., Rapin, N., Bollinger, T.K., Hill, J.E. *et al.* 2017. A persistently infecting coronavirus in hibernating *Myotis lucifugus*, the North American little brown bat. *J Gen Virol.*, 98:2297-2309
- Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y. *et al.* 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Sci Rev*, 7(6):1012-1023
- Tao, Y., Shi, M., Chommanard, C., Queen, K. *et al.* 2017. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history. *J Virol*, 91, e01953-16
- Teeling, E.S., Vernes, S.C., Davalos, L.M., Ray, D.A. *et al.* 2018. Bat biology, genomes and the Bat1K Project. *Annu Rev Animal Biosci*, 6:23-46
- Thomas, D.W. 1983. The annual migrations of three species of West African fruit bats (Chiroptera, Pteropodidae). *Can J Zool*, 2266-2272

- Tong, S., Conrardy, C., Ruone, S., Kuzmin, L.V. *et al.* 2009. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. *Emerg Infect Dis*, 15:482-485
- Tyrrell, D.A., Bynoe, M.L. 1965. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*, 1:1467-1470
- UC Davis. Veterinary Medicine. One Health Institute. About Predict. <https://ohi.vet-med.ucdavis.edu/programs-projects/predict-project/about>. Acceso 6/10/2021
- Wong, A.C.P., Li, X., Lau, S.K.P., Woo, P.C. 2019. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses*, 11:2,E174
- Woo, P.C., Lau, S.K., Li, K.S., Poon, R.W. *et al.* 2006. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology*, 351:180-187
- Wu, Z., Yang, L., Ren, X., He, G. *et al.* 2016. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases. *ISME*, 10:609-620
- Zhou, P., Fan, H., Lan, T., Yang, X-L. *et al.* 2018. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by HKV2, related coronavirus of bat origin. *Nature*, 556:255-258
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B. *et al.* 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579:270-273
- Zhu, P., Garber, P.A., Wang, L., Li, M., Belov, K. *et al.* 2020. Comprehensive knowledge of reservoirs hosts is key to investigating future pandemics. *Cell Press Past J; The innovation* 1:100065, 1-2