

¡COVID-19, la pandemia del 2020!

Grupo de Microbiología

Instituto de Investigación Interdisciplinar de Ciencias Biomédicas SEK

Guido Mora, Doctor en Biología Molecular y Valeria Martínez, Doctora en Ciencias Ambientales y Riesgo Biológico.

Una enfermedad respiratoria aguda, altamente contagiosa, está recorriendo nuestro planeta a una velocidad sorprendente y alarmante. En solo 4 meses, desde que surgió en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, las personas contagiadas superan los 3,5 millones y las que han fallecido más de 250 mil. La Organización Mundial de la Salud, OMS, ha denominado a esta pandemia **COVID-19** por **Coronav**irus **D**isease y **19** por 2019 año en que se inició la pandemia. Esta pandemia es causada por un virus del tipo “ β -coronavirus”, para la cual, hasta hoy, 4 de mayo de 2020, no existe vacuna que prevenga su contagio ni existe medicamento o droga antiviral que detenga la infección una vez contraída. Mientras perduren estas dos falencias las autoridades de la salud, en el mundo entero, sólo podrán tomar medidas de contención y mitigación, como cuarentenas parciales, aislamiento físico, seguimiento de los infectados sintomáticos, detección de los infectados asintomáticos, atención de los enfermos y protección de los adultos mayores, quienes, según los primeros registros de la pandemia, serían los más vulnerables a sucumbir por la infección **(1)**.

Los “**Coronavirus**” se denominaron así por el aspecto que presentan al microscopio electrónico. Según los virólogos que los estudiaron, las partículas virales se observan “más o menos” redondeadas al microscopio, presentando un borde con “puntas” hacia fuera (llamadas espículas externas), de 200 Angstroms de longitud, que les recordaron “la corona solar” (*Nature. vol. 220. November 16. 1968*). Las espículas descritas sobresalen desde la superficie y están compuestas por una glucoproteína, “S”, muy importante para la función y estructura de este virus. Esta glucoproteína “S” tiene dos subunidades con funciones distintas, siendo la subunidad uno (S₁) la encargada de adherir el virus al “receptor” de la célula y la otra subunidad (S₂), la que discrimina a qué tipo de células se adherirá. En este caso, principalmente a células del pulmón.

“**Coronavirus-SARS-CoV-2**”, es el nombre con que se identifica este nuevo virus y ha sido designado así por el **Comité Internacional de Taxonomía de Virus**, dejando en claro que es un miembro totalmente nuevo de la familia *Coronaviridae*, aunque parecido a otros virus **SARS** (**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**ndrome, por sus siglas en inglés). Se agrega **CoV-2** para diferenciarlo de otros virus causantes de síndromes respiratorios agudos severos.

¿Qué sabemos del virus y qué sabemos de la enfermedad? A ciencia cierta, al día de hoy, se sabe bastante más del virus que de la enfermedad que produce, pues ésta se está conociendo durante el desarrollo de la pandemia. Según informes recientes se trataría de una enfermedad muy compleja.

La OMS recibió el 12 de enero de 2020, de manos de científicos chinos el material genético del virus, que habían obtenido desde las primeras personas que contrajeron la enfermedad. Esto permitió que laboratorios de diferentes países produjeran rápidamente diagnósticos específicos vía pruebas de RT-PCR para determinar la presencia del virus entre las personas.

Los cromosomas de virus pueden ser ácido ribonucleico, ARN (de una hebra) o ácido desoxirribonucleico, ADN (de dos hebras), lo que dice mucho de cómo los virus se multiplican dentro de la célula que infectan. El cromosoma del virus **Coronavirus-SARS-CoV-2**, es ARN y tiene un tamaño de aproximadamente 30 kb. Cuatro de los genes que posee codifican las proteínas estructurales características de coronavirus: la glicoproteína que forma la espícula, **S**; la proteína de la envoltura, **E**; la proteína que une la envoltura con el ARN, **M** y la fosfoproteína de la nucleocápside, **N**. Además, posee otros “marcos de lectura abiertos” que codifican proteínas no estructurales, tales como las enzimas que aparecen durante su ciclo reproductivo dentro de la célula que invaden.

El ARN del **Coronavirus-SARS-CoV-2** se asemeja mucho al virus **CoV-RaTG13** que se encuentra en “Murciélagos-herradura” que habitan en China. Ambos comparten una secuencia genética idéntica en 96,2%, es decir, son muy parecidos. Este dato, sugiere que **SARS-CoV-2** también encuentra en estos murciélagos el reservorio natural y, desde allí salió infectando al ser humano **(2)**.

¿Cómo desde un murciélago llega al ser humano? Se sabe, por otros coronavirus que residen en murciélagos que este contagio no es directo desde el murciélago al humano, el virus debe alojarse primero en un animal intermedio más cercano al humano y una vez que parasita a este animal intermedio puede llegar a contagiar a un ser humano. En la primera pandemia del siglo XXI por coronavirus, **SARS-CoV**, año 2002, el hospedero intermedio fue un pequeño mamífero llamado “civeta”, cuya carne se come en algunos países de Asia. En la segunda pandemia de este siglo, año 2012, fue un camello, en Arabia Saudita, desde donde salió el coronavirus al que se llamó **MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus**, por sus siglas en inglés). En ésta, la tercera y actual pandemia, las sospechas apuntan a dos posibles hospederos intermedios de **SARS-CoV-2**, ellos son el “pangolín” y la “civeta”, ambos comercializados en el mercado de productos marinos de Wuhan el que fue desmantelado poco después del inicio de la pandemia impidiendo precisar las condiciones e infecciones de estos animales.

Nuestro actual virus **SARS-CoV-2**, comparte un 79,5% de identidad con el virus **SARS-CoV** descubierto el año 2002. El paso de este último por el mundo (2002-2003) estuvo asociado a 8096 personas infectadas y 774 fallecidos, con alrededor de 10% de mortalidad. Sólo para comparar la agresividad de los virus, el paso de **MERS-CoV** en 2012, infectó 857 casos oficialmente reportados dejando 334 fallecidos, lo que implica una mortalidad aproximada de 35%. **SARS-CoV-2**, en lo que lleva cursada la pandemia, causa una mortalidad general de 2,3%, aunque si se refiere sólo a los adultos mayores ésta es de 14,8%. La semejanza del **SARS-CoV-2** con el virus **SARS-CoV** del 2002, es interesante porque nos ayuda a entender claves importantes de cómo el virus inicia la infección.

Ya se ha determinado que ambos virus, SARS-CoV y SARS-CoV-2, emplean el mismo “receptor” para iniciar la infección de las células en el tracto respiratorio. Este receptor es una proteína conocida como “enzima convertidora de angiotensina 2” (“ACE2” angiotensin converting enzyme 2, por sus siglas en inglés) que se encuentra en la superficie de las células respiratorias y que, por un azar, digamos “biológico”, sirve a estos dos virus SARS para acoplarse a la célula y luego infectarla. Científicos de la Universidad de Texas mediante estudios biofísicos y estructurales encontraron que **SARS-**

CoV-2 se combina con ACE2 con mayor afinidad que **SARS-CoV**, entre 10 a 20 veces más. Esto explicaría, al menos en parte, la gravedad de la infección que causa este nuevo virus. Este descubrimiento científico aporta a la idea que una manera de contener la infección sería encontrar una molécula o droga específica que se interponga entre el receptor y el virus, disminuyendo o anulando esta afinidad: una droga antiviral o anticuerpo (vacuna) **(3, 3a)**.

En términos generales, una infección por virus se inicia cuando éste reconoce en la célula un sitio donde adherirse, en este caso, el virus mediante la espícula “S” se adhiere al receptor, ACE2, para luego proceder a entrar a la célula y una vez dentro apropiarse del metabolismo celular para usarlo en la multiplicación del virus. De esta manera, el virus después de entrar a la célula se multiplica miles de veces y finalmente, los numerosos virus que se acumulan dentro de la célula invadida terminan saliendo de ella para continuar invadiendo otras células. El receptor ACE2 se expresa principalmente en las células epiteliales del pulmón, corazón, riñón, intestino delgado y vasos sanguíneos **(4)**. Tal vez, esta amplia distribución de ACE2 explique el colapso general de órganos que se ha observado en algunos pacientes con **COVID-19**. Recientemente se ha sugerido que también está presente en el sistema nervioso central. El cerebro expresaría ACE2 en células gliales y neuronas, lo que las hace también susceptibles al virus **SARS-CoV-2 (5)**.

Los síntomas clínicos de **COVID-19** incluyen fiebre, tos, dificultad respiratoria, dolores musculares, fatiga y en algunos casos aparecen síntomas de infección intestinal. Muy recientemente, ha llamado la atención que algunas personas sufren de “anosmia”, es decir, pérdida de olfato y gusto por pocos días. Reportes muy recientes denuncian casos de personas de mediana edad que han presentado graves secuelas de coagulación sanguínea. Estos reportes médicos confirman que **COVID-19** es una enfermedad compleja que se está aprendiendo a manejar y controlar durante la pandemia. En general, para algunos la enfermedad cursa como un simple resfriado; en otros casos se padece como un estado gripal más fuerte, con fiebre y tos seca; los menos sufre una infección pulmonar severa y lamentablemente, para unos pocos, esta infección resulta letal. En la marcha de la pandemia se ha descubierto que una gran mayoría de personas cursa la infección asintómicamente o tardan varios días en presentar malestar. Durante este tiempo, pueden infectar

involuntariamente a quienes los rodean. Esto explicaría la rapidez con que se ha esparcido la pandemia **(6)**.

Muy sugerentes resultan estudios llevados a cabo en 2005 en los cuales, usando cultivos primarios de células de tejido pulmonar, se muestra que la expresión de ACE2 se relaciona positivamente con el estado de diferenciación del epitelio. Células no diferenciadas, expresando poco ACE2 resultaron ser pobremente infectadas por **SARS-CoV** (no confundir con **SARS-CoV-2**), mientras células bien diferenciadas expresando más ACE2 fueron fácilmente infectadas **(7)**. Esto sugiere que la mayor o menor infección por coronavirus dependería de la presencia de más o menos ACE2 en los órganos blanco. La edad avanzada y patologías crónicas concurrentes como hipertensión, enfermedades respiratorias, diabetes, cáncer y obesidad, son los principales factores de riesgo asociados a una mayor gravedad y letalidad de la infección por **SARS-CoV-2 (8)**. Por otro lado, investigadores italianos, sugieren que el virus se uniría no sólo a los receptores ACE2 en los tejidos sino también a los receptores ACE2 circulantes que, jugarían un papel importante en la enfermedad. Por ello discuten considerar ACE2 como un aliado contra el virus y no como víctima. Sin embargo, habría una aparente paradoja porque en los ancianos ACE2 en los tejidos disminuye y aun así son los más vulnerables al virus. Es que también disminuye el ACE2 circulante **(9)**.

Diagnóstico de la enfermedad, COVID-19. Para determinar la presencia del coronavirus los médicos pueden tomar muestras típicamente de la nasofaringe mediante hisopado. Esta maniobra hospitalaria, en la presente enfermedad es muy riesgosa porque estimula estornudar al paciente y crea una condición muy propensa a contaminar los ambientes y por ende a contagiar al personal hospitalario. Cuando se sospecha de infección por coronavirus se suele realizar una tomografía de tórax que presenta características muy particulares cuando la infección es por **SARS-CoV-2**. Muy frecuente en estos días ha sido recurrir al análisis bioquímico (RT-PCR) para detectar la presencia de ARN viral en muestras nasofaríngeas. RT-PCR, (**R**reverse **T**ranscriptase - **P**olymerase **C**hain **R**eaction por sus siglas en inglés), amplifica y determina el material genético de la muestra. Si el RT-PCR es positivo significa que se detectó la presencia de ARN viral, por ende, del virus que se estaba buscando **(10)**. Si la persona presenta algunos de los síntomas de la

enfermedad, el RT-PCR positivo confirma infección por el coronavirus. Si la persona no presenta síntomas y se encuentra bien, el RT-PCR positivo indicará que está contagiado y es un asintomático, podría desarrollar la enfermedad en un futuro cercano o nunca desarrollarla, pero igual contagia a otras personas. De los reportes recientes de la literatura científica se deduce que los genes del virus **SARS-CoV-2** más usados para efectuar los RT-PCR corresponden a la secuencia de los genes N (fosfoproteína de la nucleocápside), E, (proteína de la envoltura) y del gen ORF1b. Menos frecuente es el uso del ARN del gen S (la glicoproteína que forma la espícula) y del ORF1a **(10)**.

Para determinar si la persona ha cursado la infección, se pueden realizar pruebas de anticuerpos en muestras de sangre. Estas miden la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos contra proteínas del virus, estos anticuerpos son IgG e IgM que tienen valor diagnóstico, aunque también podrían servir para identificar a la proteína o las proteínas virales más adecuadas para emplearlas en una futura vacuna **(11)**.

La luz al final del túnel. Aunque hoy la pandemia está sembrando el caos en todo el mundo, en muchos centros de investigación, en las universidades, en los hospitales y en las industrias farmacéuticas están tenazmente dedicados al ensayo y producción de una vacuna específica y al descubrimiento de un antiviral eficaz contra **SARS-CoV-2**. A este respecto, desde el comienzo de la pandemia actual, estudios clínicos en hospitales de China han estado contribuyendo a comprender la naturaleza de la infección viral. Es así como están apareciendo publicaciones con importantes resultados de seguimiento del RNA viral y de la aparición de anticuerpos neutralizantes contra el virus (anti proteína S) durante el proceso infeccioso. En estos se mencionan posibles tratamientos como la combinación de los fármacos antivirales lopinavir y ritonavir, del laboratorio estadounidense AbbVie; el antiviral remdesivir, de Gilead; el inhibidor zanamivir, de la compañía británica GlaxoSmithKline (GSK) o el interferón, investigado por las farmacéuticas Roche, Merck y Bayer. En cuanto a prevención, se ha mencionado que la Universidad de Oxford estaría ya ensayando una vacuna en humanos **(11, 12)**.

Para mayor información se recomienda leer las siguientes REFERENCIAS:

- 1.-The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0**
- 2.-Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)30251-8**
- 3.-Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>.**
- 3a.- Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation doi: 10.1126/science.abb2507**
- 4.- Tissue distribution of ACE2 protein. DOI: 10.1002/path.1570**
- 5.- Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>**
- 6.- COVID-19. <https://es.m.wikipedia.org/wiki/COVID-19>**
- 7.-ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. doi:10.1128/JVI.79.23.14614–14621**
- 8.-SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8)**
- 9.-COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. doi: 10.3389/fped.2020.00206**
- 10.-Temporal profile of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)**
- 11.- Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. NEWS: 27 February, 2020
doi: 10.1038/d41587-020-00003-1**
- 12.- The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0**