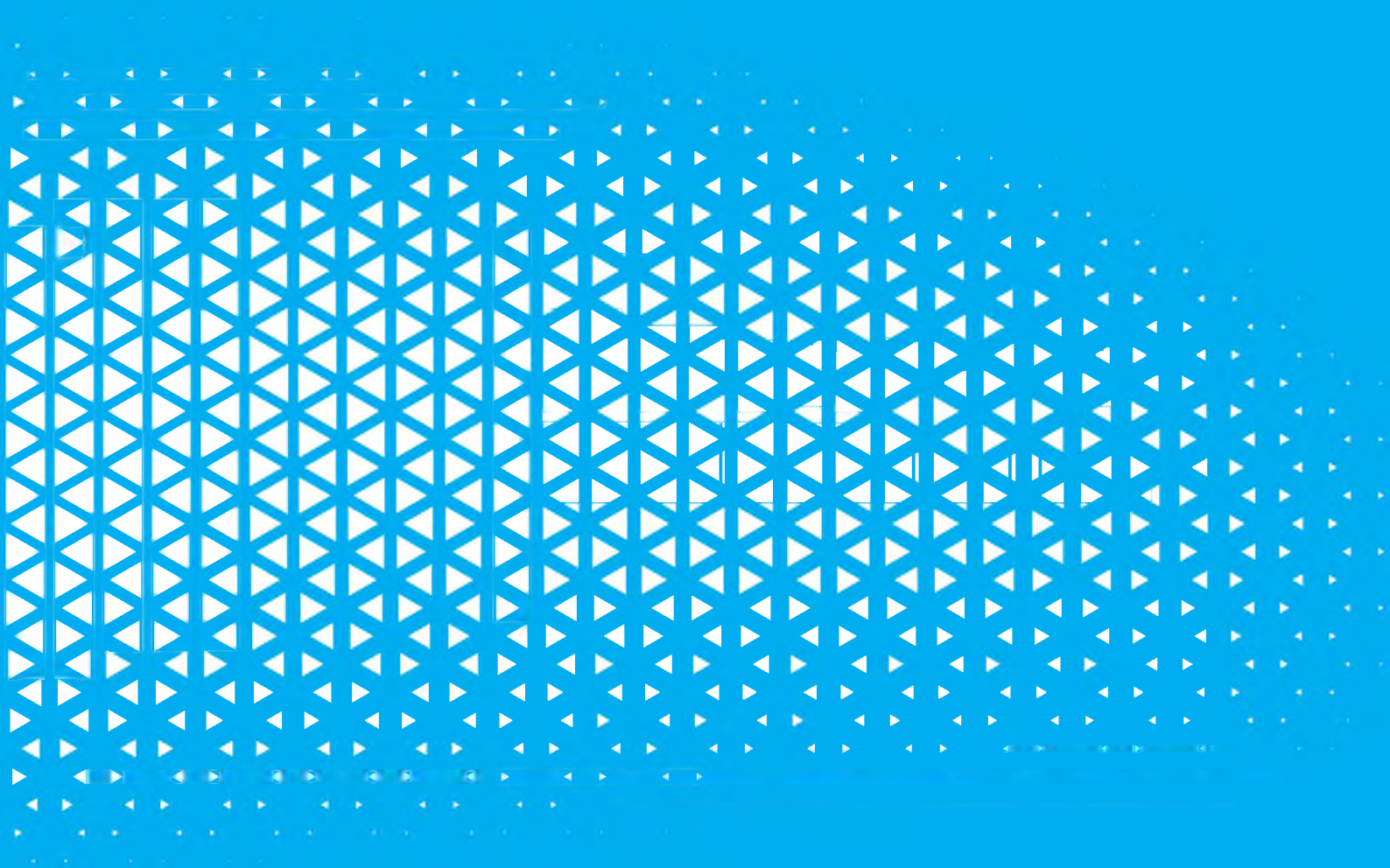




contenido

Radiografía de un virus: SARS-CoV-2

Carlos A. PALACIOS

Docente - Licenciatura en Biotecnología - DCAyT (UNM)
cpalacios@fundacioncassara.org.ar

Lucía RIZZI, Aylén M. ROBLES, Luciano PRIETO y David A. CONVERTI

Auxiliares graduados - Licenciatura en Biotecnología - DCAyT (UNM)
rizzi.lucia@inta.gob.ar / aylan31.ar@gmail.com / lucianoprieto132@gmail.com / davidconverti@gmail.com

Eugenia ACOSTA, Leandro AQUINO, Gustavo BARBÓN, Martina CORTEZ GONZÁLEZ, Sasha DOROLA, Bárbara ESPÍNDOLA, Yésica GONZÁLEZ, Jélica PECORELLA y Victoria SALAS

Estudiantes - Licenciatura en Biotecnología - DCAyT (UNM)
acostaeugenia.ed@gmail.com / leandroaquino250@gmail.com / gusbarbon@hotmail.com /
martinacortezgonzalez@gmail.com / sasha.dorola@gmail.com / espindolabarbara97@gmail.com /
yesicagonzalez@gmail.com / pecorellajesica@gmail.com / vicsalas13@hotmail.com

¿Qué son los virus?

Históricamente se han asociado a enfermedades, por lo que el término “virus” deriva del Latín “veneno”. Los primeros en identificarse fueron el virus del mosaico del tabaco (1892), el de la fiebre aftosa (1898) y el de la fiebre amarilla (1901) (Flint et al., 2015). Sin embargo, ya existía evidencia de enfermedades virales en documentos muy antiguos, tal como el caso de la rabia, descrita hace más de 4000 años. A partir de 1935 se pudo estudiar con mayor precisión la estructura de algunos virus: ácido nucleico (ARN o ADN), cubiertos por proteínas y, algunos de ellos, con envoltura lipídica. Los virus no pueden replicarse por sí solos, pero sí lo hacen en células de organismos vivos de manera específica, por ello se colocan en una región intermedia entre una estructura química definida y una forma de vida. Esta dependencia se basa en la necesidad de materia prima y energía necesaria para la síntesis de su material genético, proteínas y demás procesos complejos que les permite perpetuarse en la naturaleza (Villarreal, 2004). En este artículo describiremos brevemente un patógeno humano, pero es interesante destacar que prácticamente no existe organismo vivo que no se infecte con algún virus.

¿Cómo ingresan a una célula?

A fines de facilitar la comprensión de este fenómeno, vamos a utilizar la analogía del Caballo de Troya, el cual para ingresar e invadir el territorio troyano atravesó las puertas de la ciudad, casi sin esfuerzo. Para el caso de la mayoría de los virus, primero deben reconocer a una estructura blanco en la célula o “puerta” de ingreso. Una vez tocada la puerta (unidos a su receptor), invaden la ciudad (penetran al interior de la célula y liberan su material genético). Este material genético, entre otras cosas, tiene toda la información necesaria para producir proteínas, que serían algo así como los soldados que salen a la batalla. Luego, el material genético comienza a duplicarse múl-

tiples veces hasta obtener miles de nuevas copias de sí mismo. Llegado a este punto, la batalla para la célula (o los troyanos) está casi perdida. Finalmente, se ensamblan “de novo” miles de nuevas partículas infectivas, como si se generaran miles de nuevos caballos de Troya, listos para atacar otra ciudad. De esta manera, se liberan por fuera de la célula infectada, listas para alcanzar su próximo objetivo, células de individuos no infectados.

¿Los virus son nuestros enemigos?

Lo cierto es que no del todo. Si bien el ser humano se enfrenta a una extensa lista de enfermedades causadas por diferentes virus (viruela, poliomielitis, VIH, entre otros), estos constituyen excelentes herramientas para investigación. Desde hace más de 40 años que nos aprovechamos de estas maravillosas partículas, que permiten acceder a una mejor comprensión de los mecanismos de invasión de un organismo, prevenir infecciones, atenuar cuadros clínicos de diferentes patologías, desarrollar vacunas y terapias dirigidas. Sin dudas, podemos considerar a los virus como grandes aliados para el desarrollo científico (Bulcha et al., 2021; Travieso et al., 2022).

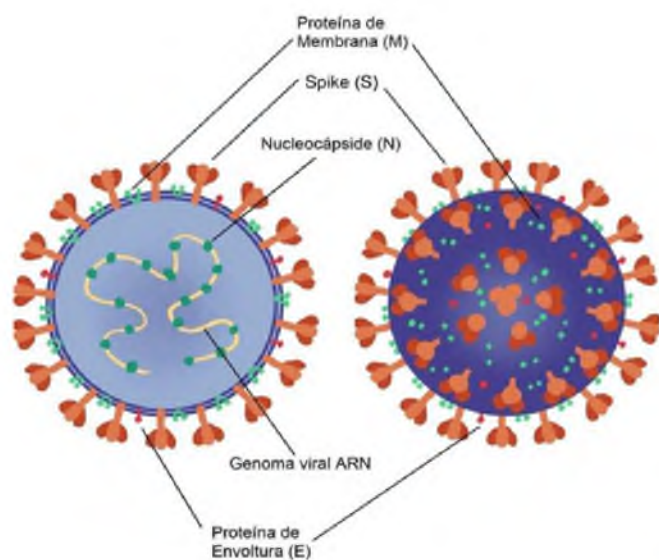


Figura 1. Esquema de un virión de SARS-CoV-2. Es una partícula envuelta, de aproximadamente 120 nm de diámetro. El genoma de ARN está asociado a la proteína N, formando el nucleocápside. Se indican las demás proteínas estructurales del virión: S, E y M. Adaptado de Kirtipal et al., 2020.

¿Qué significa SARS?

El nombre de la familia Coronavirus (CoV), se debe a la apariencia de corona solar al observarlo con el microscopio electrónico. Son conocidos desde los años '30 y desde los '60 algunos se identificaron como patógenos de humanos, con sintomatologías que van desde un resfriado común, hasta manifestaciones clínicas respiratorias más complejas, tales como el *Síndrome Agudo Respiratorio Severo* o “SARS” (Knipe and Howley, 2013). Los ancestros de estos virus provienen de quirópteros o roedores como huéspedes naturales, y otros animales como intermediarios. Los saltos de especie es un fenómeno que se produce por la rápida evolución de estos virus cuando se encuentra con nuevos hospedadores (Ye et al., 2020).

El protagonista: SARS-CoV-2

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el SARS-CoV-2, un virus envuelto por una membrana lipídica. Su genoma ARN simple cadena positivo, de aproximadamente 30.000 nucleótidos, codifica para 29 proteínas, incluyendo 16 no-estructurales, 4 estructurales y 9 proteínas accesorias (Figura 1). La proteína S (del inglés “Spike” o espícula) media la interacción con el receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Tiene dos subunidades funcionales: la S1, que incluye el dominio (RBD) de unión a ACE2, y la S2, encargada de fusionar la membrana viral con la de la célula. La proteína N se une al genoma viral formando una ribonucleoproteína helicoidal y está involucrada principalmente en la replicación y encapsidación del genoma. La proteína M promueve el ensamblado, la E facilita la maduración y ambas la salida de los nuevos viriones. El resto de sus proteínas cumplen diversas funciones que favorecen la replicación y el control de la respuesta inmune (Kirtipal et al., 2020).

La Figura 2 esquematiza el ciclo de replicación, donde luego de la interacción de S con ACE2, ocurre el ingreso del genoma viral a las células del huésped por endocitosis o por la fusión de las membranas. Para esto, se requiere el procesamiento de S en S1+S2 por parte de proteasas del huésped (tal como serina-proteasa TMPRSS2 y cisteína-proteasa catépsina B/L). Ocurredo el ingreso, comienza la traducción de proteínas virales por parte de la célula, donde se generan proteínas no-estructurales a partir del procesamiento de poliproteínas, las cuales tienen, entre otros roles, el de controlar el sistema inmune del huésped y favorecer la síntesis de proteínas estructurales y ARN genómico. M, E y S, son proteínas que tienen

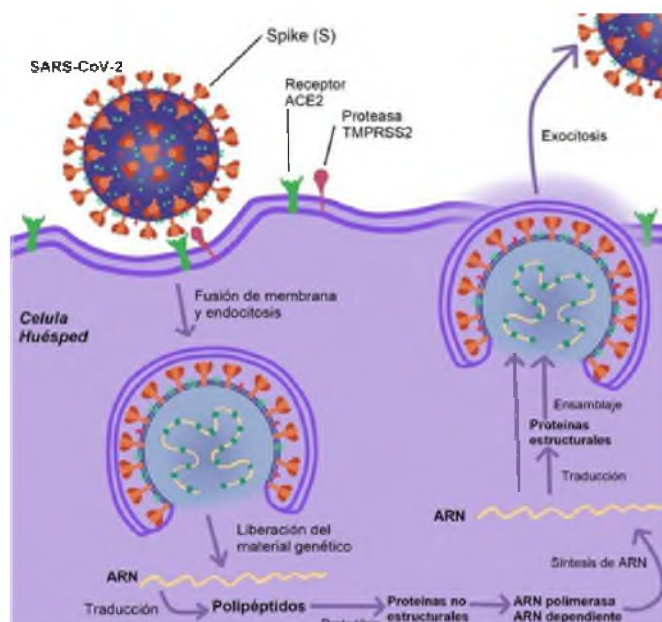


Figura 2. Esquema simplificado del ciclo de replicación de SARS-CoV-2. La secuencia de eventos va desde la interacción de S con su receptor ACE2, su activación por la proteasa TMPRSS2, fusión de las membranas a nivel endosomal o directamente en membrana citoplasmática, el ingreso del genoma viral al citoplasma, hay traducción y procesamiento de poliproteínas virales, generando las proteínas no-estructurales, la síntesis de genoma nuevo y de proteínas estructurales seguido de formación y liberación de virus nuevos por exocitosis. Adaptado de Arya et al., 2020.

un pasaje a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, donde los viriones se ensamblan, maduran y brotan en forma de pequeñas vesículas que migran hacia la membrana citoplasmática para ser liberados al exterior por exocitosis. De esta manera progresa la replicación e infección, y consecuentemente la sintomatología respiratoria de COVID-19 (Kirtipal et al., 2020; Bai et al., 2022).

La glicoproteína S interactúa con el receptor ACE2 determinando el tropismo por las células de las vías respiratorias, y las de otros tejidos donde ACE2 se encuentra menos representado como células entéricas, del sistema inmunológico y del sistema nervioso. El dominio RBD de S es esencial en la unión al receptor, siendo candidato importante en el diseño de biológicos como vacunas y anticuerpos. Una vez que la infección está en curso, se desarrollaron compuestos antivirales que intentan reducir la multiplicación del virus, principalmente afectan la síntesis de su genoma o la acción de proteasas virales (Wang et al., 2020).

Variantes que preocupan

SARS-CoV-2 sufre mutaciones con una frecuencia menor que otros virus, sin embargo, dado el gran número de individuos infectados, la emergencia de variantes con unos pocos cambios en su genoma genera cierta resistencia a las actuales medidas profilácticas y terapéuticas. Algunas de estas mutaciones ocurren en la proteína S, lo que genera “variantes de interés, de preocupación o de monitoreo”. Esos pequeños cambios han generado las variantes Alfa, Beta, Gamma, Delta y Ómicron, con una distribución global, presentando diferentes variaciones genómicas que conforman linajes y sub-linajes (Jung et al., 2022).

¿Qué aprendimos?

Evolutivamente, algunos de los virus específicos de especie, como los CoV, son emergentes de animales o zoonóticos. Por lo tanto, no debemos ignorar el potencial que tienen estos agentes patógenos, demandando un alerta y evaluación de riesgos permanente para la detección temprana y preparación de medidas sanitarias orientadas a mitigar los casos. La evolución de la actual pandemia y los conocimientos generados en los diferentes aspectos relacionados a SARS-CoV-2, permitirá sin dudas prepararnos mejor para próximas epidemias y pandemias demostrando una vez más que el concepto “UN MUNDO, UNA SALUD” debe ser abordado desde todas las aristas para cuidar el planeta y quiénes los habitamos.

Bibliografía:

- Arya, R., Kumari, S., Pandey, B., Mistry, H., Bihani, S.C., Das, A., Prashar, V., Gupta, G.D., Panicker, L., Kumar, M., 2020. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol* 433, 166725–166725. doi:10.1016/j.jmb.2020.11.024
- Bai, C., Zhong, Q., Gao, G.F., 2022. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci* 65, 280–294. doi:10.1007/s11427-021-1964-4
- Bulcha, J.T., Wang, Y., Ma, H., Tai, P.W.L., Gao, G., 2021. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther* 6, 53. doi:10.1038/s41392-021-00487-6
- Flint, J., Racaniello, V.R., Rall, G.F., Skalka, A.M., Enquist, L.W., 2015. *Principles of Virology*. ASM Press, Washington, DC 20036-2904, USA. doi:10.1128/9781555819521
- Jung, C., Kmiec, D., Koepke, L., Zech, F., Jacob, T., Sparrer, K.M.J., Kirchhoff, F., 2022. Omicron: What Makes the Latest SARS-CoV-2 Variant of Concern So Concerning? *J Virol* 96, e02077-21. doi:10.1128/jvi.02077-21
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., Kang, S.G., 2020. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genetics Evol* 85, 104502. doi:10.1016/j.meegid.2020.104502
- Knipe, D.M., Howley, P., 2013. *Fields Virology*, 6th ed. Wolters Kluwer Health LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia, PA 19103 USA.
- Travieso, T., Li, J., Mahesh, S., Mello, J.D.F.R.E., Blasi, M., 2022. The use of viral vectors in vaccine development. *Npj Vaccines* 7, 75. doi:10.1038/s41541-022-00503-y
- Villarreal, L.P., 2004. Are Viruses Alive? *Sci Am* 291, 76–81. doi:10.1038/scientificamerican1204-100
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., Cao, J.-M., 2020. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Mi* 10, 587269. doi:10.3389/fcimb.2020.587269
- Ye, Z.-W., Yuan, S., Yuen, K.-S., Fung, S.-Y., Chan, C.-P., Jin, D.-Y., 2020. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 16, 1686–1697. doi:10.7150/ijbs.45472
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang,

