

~ FUNDACIÓN ~
ALEM

Comisión de Ciencia y Tecnología



**Resumen de artículos científicos relevantes
publicados en las últimas semanas sobre
el coronavirus causante de COVID-19.**

23 de marzo de 2020



Desde la Fundación Alem de la UCR creemos importante contribuir con información y reflexiones respecto al COVID-19.

En esta oportunidad desarrollamos un resumen de artículos científicos que consideramos relevantes para contar con mejor información científica del tema.

El número de estudios publicados en forma de papers científicos en revistas y, sobre todo, como preprints (sin revisión formal de pares) se incrementa cada semana por cientos.

Muchas veces los trabajos son fácilmente entendibles y otras veces son demasiado técnicos y requieren una lectura detallada para no perder el mensaje principal. Por otro lado, algunos de estos trabajos son informados por medios de prensa, pero no siempre con suficiente rigurosidad y, más de una vez, con errores conceptuales que desinforman al lector.

Por ese motivo organizamos esta información que resume los trabajos aparecidos en las últimas semanas. Aspiramos a que esta sistematización para este tipo de información pueda ser sostenida con cierta regularidad mientras dure la emergencia.

Pretendemos proveer de primera mano de un insumo para contribuir a la reflexión y la discusión pública, y en especial informar de las novedades a aquellos que tienen roles relevantes en el diseño y la ejecución de políticas públicas.

En esta información hemos incluido una breve introducción sobre los virus. Hemos organizado la información de modo que cada tema tenga un título como mensaje principal, una breve reseña del trabajo en un lenguaje lo más despojado posible de tecnicismos y la referencia al trabajo para aquellos que deseen revisar un contenido específico con colegas o asesores/as.

¿Qué son los virus?

Los virus son agentes infecciosos. Son partículas microscópicas formadas por un ácido nucleico (ADN o ARN, que contienen la información genética) rodeado por una cubierta de proteínas y, a veces, una membrana.

Los virus no pueden proliferar por ellos mismos, necesitan entrar en las células y secuestrar la maquinaria vital de esas células para producir copias de sí mismos. En cierto sentido, los virus son parásitos.

Infectan a todos los organismos, sean bacterias, hongos, plantas o animales. Todos los organismos vivos conviven con virus, la mayoría de las veces sin que causen mayores problemas. En otros casos los virus pueden afectar el funcionamiento de los organismos causando una gran variedad de enfermedades. En los seres humanos los virus son los causantes del SIDA, el dengue o la gripe, entre tantas enfermedades.

Los virus son extremadamente diversos y cambian constantemente. Se los clasifica en varios grupos, uno de los cuales, los coronavirus, nos ocupan en estos días. Los coronavirus son una familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos ya ha habido otros brotes de estos virus, causando infecciones respiratorias leves como un resfriado común hasta más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).

El coronavirus que se ha descubierto más recientemente y cuyo brote comenzó en Wuhan, China, es un nuevo virus llamado técnicamente SARS-Cov-2. Es el causante de una enfermedad denominada COVID-19 (por COronaVirus Infectious Disease 2019 o Enfermedad Infecciosa del Coronavirus 2019), una afección respiratoria que se puede propagar de persona a persona.

La Organización Mundial de la Salud declaró a esta enfermedad infecciosa como una pandemia, lo que significa que la epidemia no está restringida a una región, sino que se ha expandido por todo el mundo. Otras pandemias recientes son la gripe A, declarada en 2009 y ya superada, y el SIDA, que sigue considerándose pandemia desde la década del 80.

Un buen resumen de preguntas y respuestas sobre el coronavirus Cov-2 se encuentra en la página de web de la Organización Mundial de la Salud

<https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>

Una pregunta común es cual es la diferencia entre esta pandemia de coronavirus y la tan habitual gripe. Para empezar, si bien ambas son enfermedades respiratorias causadas por virus que también se encuentran en otros animales, los virus que las producen son

completamente distintos en su biología. Tienen en común que se transmiten de persona a persona a través de microgotas producidas al estornudar, toser o simplemente hablar a distancia cercana. La gripe, al ser una enfermedad de larga data, cuenta con vacunas para distintas cepas y diversos tratamientos. Aun no contamos con tratamientos validados para el COVID-19 ni vacunas.

Una comparación de los aspectos más comunes entre el síndrome respiratorio del coronavirus, la gripe y el resfrío se muestra en el cuadro siguiente:

	<i>COVID-19</i>	<i>Gripe</i>	<i>Resfrío</i>
<i>Agente causante</i>	Coronavirus	Influenza	Rinovirus
<i>Vacuna</i>	No	Sí algunas cepas	-
<i>Cura con antivirales</i>	No	Si	Innecesaria
<i>Período de incubación</i>	1-14 días	1-4 días	1-3 días
<i>Inicio de síntomas</i>	Gradual	Abrupto	Gradual
<i>Fiebre</i>	Sí	Sí	Raro
<i>Tos</i>	Sí	Sí	Leve
<i>Fatiga</i>	Sí	Sí	A veces
<i>Congestión nasal</i>	A veces	A veces	Sí
<i>Diarrea</i>	A veces	A veces	Raro
<i>Dolor de garganta</i>	A veces	A veces	Frecuente
<i>Dolor de cabeza</i>	A veces	Sí	Raro
<i>Perdida de apetito</i>	A veces	Sí	A veces
<i>Disnea</i>	Sí	A veces	Leve
<i>Problemas respiratorios</i>	Si	A veces	A veces
<i>Mortalidad por caso*</i>	1-2%	0,1%	-

* La mortalidad por caso se refiere al número de muertes por caso registrado. Es variable dependiendo del sistema sanitario de cada país y de las distintas poblaciones. En el caso del coronavirus CoV-2 los registros son de corto tiempo, varían mucho y son altos al no existir aún un tratamineto. En el caso de la gripe debe considerarse que es baja porque ya existen medicamentos para tratarla.

(Adaptado de <https://www.medicalnewstoday.com/articles/coronavirus-vs-flu#symptoms> y datos de Knipe, Fields Virology, 6ta Edición 2013)

El coronavirus causante de la pandemia de COVID-19 es de origen natural

Es habitual encontrarnos con teorías conspirativas acerca del origen de distintos virus. Sin embargo, los virus son organismos muy diversos, que se encuentran naturalmente en animales (incluyendo humanos), plantas y bacterias. Los virus evolucionan como todos los seres vivos por mutaciones producidas al azar.

Cada tanto esas mutaciones afectan funciones de los virus que les permiten pasar de un organismo a otro y, muchas veces, causar enfermedades.

El causante de la actual pandemia, el SARS-CoV19, es el séptimo coronavirus que se conoce que infecta humanos. Los otros son el SARS-CoV y MERS-CoV causantes enfermedades respiratorias graves y HKU1, NL63, OC43 y 229E, que producen sintomatología menor.

Un trabajo publicado en Nature Medicine reportó la información genética del SARS-Cov2; los autores observaron mutaciones que lo diferenciaban de otros coronavirus y varias en común con coronavirus encontrados en animales. El gen que codifica la proteína de reconocimiento de la célula que va a ser infectada, llamada S (por surface spike protein, o proteína superficial espícula o espina) permitió predecir que su receptor es la enzima denominada ACE2 (algo que se confirmó simultáneamente por estudios bioquímicos).

Por otro lado, se postuló que es altamente improbable que sea producto de una síntesis de laboratorio. Entre los varios argumentos es que la proteína SP, que se une al receptor ACE2, tiene una secuencia de aminoácidos que es diferente de la secuencia óptima que se había predicho en base a otros coronavirus, es decir, que si hubiera sido diseñada adrede, se la podría haber hecho mejor. Y el análisis generado de la información genética muestra de manera irrefutable que el virus es producto de mutaciones al azar que no tienen un efecto en la infectividad ni en la patología (son neutras), y no se corresponden con ningún otro virus previamente descrito. En base a esto los autores postulan que (1) ocurrieron mutaciones y selección natural en un animal antes de ser capaz de infectar humanos (2) ocurrieron mutaciones y selección natural en humanos luego de la transferencia desde animales.

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>

El virus muta, pero conserva su información genética esencial

En un estudio publicado en el Journal of Medical Virology se reportó la secuencia de los genomas de distintas cepas del virus SARS-CoV-2 proveniente de distintos aislamientos y se compararon con las secuencias del genoma de virus relacionados. Se observó, como es esperable en este tipo de virus, una importante tasa de mutación. Sin embargo, el análisis mostró genes de alta variabilidad y otros con escasa variabilidad. Esto permite suponer, si bien con cautela, que los tratamientos que existen para otros coronavirus conocidos podrían tener algún efecto en SARS-Cov-2 y que anticuerpos creados contra otros coronavirus, como se describe más adelante en esta gacetilla, reconozcan el causante de COVID-19.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25700>

Por otro lado, un preprint publicado en BioRxiv muestra que es posible identificar las mutaciones que ocurren en los virus y, a partir de ellas, seguir esas mutaciones en distintos países. Esto es sencillo de explicar: dos personas diferentes viajan portando el virus a distintos lugares y comienzan a diseminarlo, cada una en una región del mundo. Como las mutaciones, que ocurren al azar, serán distintas de una a otra persona y, por lo tanto, darán origen a distintas variantes del virus en diferentes lugares.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.992818v1.full>

El virus puede persistir varios días en el ambiente

Según un preprint publicado el 9 de marzo por investigadores del laboratorio de Virología los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (NIH), el SARS-Cov2 podría persistir varios días en el ambiente. Lo que es peor, podría transmitirse por aerosoles. Esto explicaría su gran capacidad de contagio. De comprobarse fehacientemente este trabajo, implicaría que es fundamental el uso de barbijos no solo para enfermos sino para sanos. Una crítica que podría hacerse a estos estudios es que los aerosoles formados artificialmente podrían diferir de los que se forman al hablar, estornudar o toser. De todos modos, es muy arriesgado afirmar que no se transmite por el aire en vista de estos resultados. Los resultados publicados en este preprint fueron reportados luego en una carta enviada el 17 de marzo de 2020 al New England Journal of Medicine .

Más sobre este (entrada publicada el 16-3-2020) y otros temas sobre el SARS-CoV2 pueden leerse en el blog de Tomás Santa Coloma (@investigadoresARG)

<https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033217>

Se han desarrollado varios métodos de diagnóstico y otros están en desarrollo

Los coronavirus son virus cuya información genética está codificada en una molécula de ácido ribonucleico (ARN). El diagnóstico de COVID-19 se realiza detectando la presencia de ese ARN. Se usa la técnica llamada RT-PCR, que amplifica el ácido nucleico del virus y permite su detección con muy alta sensibilidad y certeza. Para ello se toma la muestra que contiene el virus del paciente, se purifica el ARN, se lo convierte en ADN con una enzima específica llamada transcriptasa reversa y luego se amplifica ese ADN por PCR. Todo esto se realiza utilizando kits y protocolos que previamente fueron puestos a punto con el fin de lograr buena sensibilidad y especificidad en la detección, para no dar lugar a falsos resultados. Los kits incluyen los controles necesarios para realizar el estudio de manera certera. Varios de estos kits de diagnóstico han sido validados por las oficinas regulatorias de los distintos países. En las últimas semanas han sido publicados modificaciones de estos métodos que permiten una mayor velocidad de análisis o un menor costo

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.988246v2>

Sin embargo, los kits siguen requiriendo equipamiento sofisticado que usualmente no se encuentra en un hospital o en una sala sanitaria de campo. Existen alternativas que están siendo desarrolladas, que buscan diagnósticos más sencillos, rápidos y que no utilicen equipos caros. Estas metodologías aún no han sido validadas para su uso en diagnóstico humano.

Entre estas estrategias se encuentran aquellas basadas en el uso del método CRISPR/Cas12), que utiliza enzimas que son capaces de reconocer específicamente el ARN de un virus. El reconocimiento del ácido nucleico del virus produce la activación de la enzima y esta enzima activada puede modificar otra molécula (puede ser ADN) que es usada como indicadora de la

reacción enzimática (por ejemplo, permite la emisión de luz o produce una señal que puede ser fácilmente detectada).

Existen varios trabajos publicados en el último año que utilizan esta tecnología y varias empresas biotecnológicas están poniendo a punto el sistema; entre otras Mammoth Biosciences (<https://mammoth.bio/>) y el Broad Institute (MIT-Harvard) ([https://www.broadinstitute.org/files/publications/special/COVID-19%20detection%20\(updated\).pdf](https://www.broadinstitute.org/files/publications/special/COVID-19%20detection%20(updated).pdf))

Recientemente distintos grupos de investigadores de China, EEUU y Argentina (estos asociados a la empresa CASPR), publicaron una serie de preprints en BioRxiv y MedRxiv donde muestran la factibilidad y la puesta a punto de un sistema basado en CRISPR para el diagnóstico de COVID-19. Este sistema, adaptación de los métodos antes mencionados, no requiere equipamiento sofisticado. La exitosa prueba de concepto resta ser validada en pacientes.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20025460v2>

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.991307v1.full>

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.994137v1>

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.29.971127v1.full.pdf>

La infección con SARS-CoV-2 induce el sistema inmune

Se publicó en Nature Medicine un reporte de un caso de una paciente proveniente de Wuhan (epicentro de la pandemia) que había viajado a Australia. Se hizo un seguimiento de la paciente, que no mostró síntomas severos y se determinó una serie de parámetros inmunológicos (con consentimiento de la paciente). Al cabo de la infección se observó el incremento de poblaciones de células del sistema inmunitario (helper T, killer T y B) y de inmunoglobulinas (M y G) en la sangre de la paciente antes de la desaparición de los

síntomas. Este es un paso adelante para comprender que es lo que lleva a la recuperación de pacientes con COVID-19.

Los autores indican que deberían analizarse los parámetros inmunológicos de un número mayor de personas con COVID-19 en distintos grados de severidad para predecir la severidad de la intervención médica y, de ese modo, contar con una previsión del uso de las instalaciones hospitalarias.

Por otro lado, indican que la respuesta inmunitaria adaptativa del paciente al SARS-CoV-2 es similar a la de los pacientes de influenza H7N9.

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0819-2>

La reinfección es más difícil si se ha estado expuesto previamente al virus

Este trabajo, publicado por científicos chinos en BioRxiv se realizó en monos. Se reinfectaron monos con el virus SARS-CoV2 28 días después de una infección inicial. El experimento resultó en tests negativos en la mayoría de los monos. Dos de ellos fueron sometidos a eutanasia y necropsia, confirmando los datos encontrados.

En conjunto, estos resultados indican que la infección primaria con SARS-CoV2 podría proteger a los infectados de nuevas infecciones. Esto tiene una implicancia en la inmunidad que adquiere el mono ante la infección y, posiblemente, los seres humanos. Por otro lado tiene enorme relevancia en el desarrollo de vacunas.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1>

Un anticuerpo monoclonal bloquea la infección con SARS-CoV-2

En este trabajo, publicado en BioRxiv, prueban una serie de anticuerpos monoclonales disponibles contra otros coronavirus que comparten similitudes con SARS-CoV2. Del panel de anticuerpos encuentran que uno de ellos, denominado 47D11, neutraliza el ingreso del virus a la célula, al unirse a la proteína de cubierta que reconoce el virus en la célula (receptor ACE2) y bloquear la interacción entre el virus y su receptor.

Este trabajo es importante al identificar un candidato a ser usado en el tratamiento para disminuir la capacidad de infección del virus, si bien son aún necesarias pruebas clínicas.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987958v1>

Hay al menos dos vías de ingreso de SARS-CoV-2 a la célula

Este trabajo, publicado en BioRxiv, muestra que el virus no solo usa la vía descrita de ingreso a la célula por medio del receptor ACE2, sino que la entrada puede ser mediada por la unión de la proteína de cubierta S a otra proteína, llamada CD147. Como existen anticuerpos contra CD147, los investigadores utilizaron uno comercial que estaba previamente diseñado para otros tratamientos, llamado Meplazumab encontrando que potencialmente podría usarse para un tratamiento que impida la infección por parte del virus.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>

Conocer la estructura de las proteínas del virus permite el diseño de fármacos.

El SARS-Cov2 tiene varias proteínas que han sido estudiadas en los últimos dos meses. Dos trabajos iniciales, publicados en las revistas Cell y en Science, enfocaron en una proteína de la superficie del virus, llamada proteína superficial de la espícula (S, o spike protein) mostrando que es la responsable de reconocer al receptor ACE2, una de las puertas de entrada a la células.

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762.abstract>

Afectar el funcionamiento de esta proteína S del virus o de su receptor ACE2 podría impedir su ingreso a las células y, por lo tanto, la infección. Esto se conoce desde estudios con el virus SARS-Cov (comunmente llamado SARS, cuyo brote ocurrió en 2003). Esta misma

estrategia se ha propuesto en los trabajos antes mencionados y en trabajos publicados en las revista Intensive Care Medicine y Cellular and Molecular Medicine

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05985-9>

<https://www.nature.com/articles/s41423-020-0400-4>

Por otro lado, investigadores de la Universidad de Lübeck en Alemania, en colaboración con investigadores chinos, estudiaron la estructura de otra proteína del virus llamada 3CL^{pro}. Esta proteína es una enzima que es imprescindible para que el virus pueda sintetizar nuevas proteínas una vez dentro de la célula y proliferar. Las proteínas del virus se sintetizan como grandes bloques que deben ser fraccionados para que funcionen. Esta enzima se encarga de cortar las proteínas del virus para permitir el armado de un nuevo virus. A estas enzimas se las llama proteasas y se conocen muchos inhibidores de las mismas. Basados en la estructura de otras proteasas y de la 3CL^{pro} los autores diseñaron un compuesto químico que es capaz de bloquear su acción. Aún más, diseñaron una molécula óptima que puede ser inhalada, para llegar a las células del pulmón adonde se replica el virus. En un primer experimento en ratones, observaron que este compuesto puede ser directamente inhalado, que no tiene efectos adversos y que ingresa a la célula rápidamente. Si bien los ratones no fueron infectados por SARS-Cov2, esto abre la puerta para el diseño de fármacos inhalables que actúen como antivirales contra distintos coronavirus.

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/19/science.abb3405>

Trabajo de curaduría a cargo de Fernando Bravo Almonacid, Rolando Rivera Pomar y Tomás Santa Coloma.

La Fundación Alem es la organización oficial de la Unión Cívica Radical dedicada al análisis de los problemas públicos argentinos, la formación política de los miembros del partido y la promoción de los valores democráticos de la tolerancia y la paz.

Su comisión de ciencia y tecnología está integrada por más de 80 especialistas en políticas de ciencia, tecnología y desarrollo con diversidad de orígenes, especialidades y campos de trabajo.