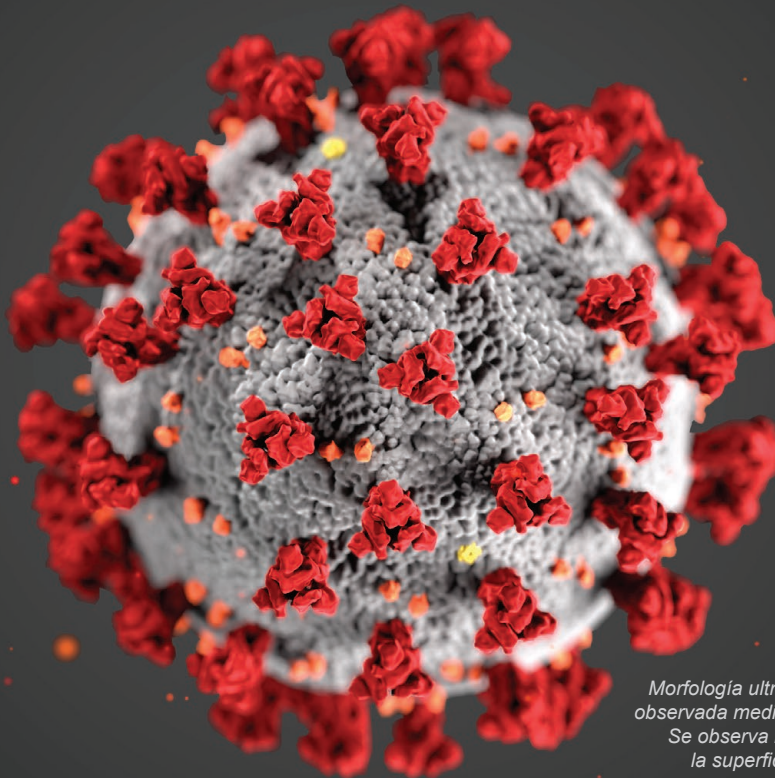


PANDEMIA

El desafío de entender qué es el SARS-CoV-2

Declarada como la primera pandemia provocada por un coronavirus, es una enfermedad zoonótica que puso al mundo en alerta. A contra reloj, un equipo de investigadores del INTA busca conocer cómo es su patogenia para desarrollar herramientas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

POR CECILIE ESPERBENT



Morfología ultraestructural del SARS-CoV-2 observada mediante microscopio electrónico. Se observa la glicoproteína S que adorna la superficie externa del virus y le da el aspecto de una corona.

Con un impacto inesperado, la “enfermedad por coronavirus” (COVID-2019, por sus siglas en inglés) desencadenó una emergencia de salud mundial. Sin embargo, no se trata de un hecho aislado. En los últimos 30 años, el 80 % de las emergencias sanitarias del planeta fueron provocadas por enfermedades zoonóticas –pasaron de animales al hombre–, entre ellas, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por el coronavirus SARS-CoV) en 2002, la pandemia de gripe A (causada por el virus de Influenza A H1N1) en 2009, el síndrome respiratorio de Oriente Medio

(causado por el coronavirus MERS-CoV) en 2012, la enfermedad por el virus del Ébola (hubo brotes en 2014 y en 2016, pero continua) y el síndrome pulmonar (causado por el Hantavirus) en 2018.

Es tal la virulencia de la nueva enfermedad que, el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, la declaró como pandemia. “Desde la OMS hemos llevado a cabo una evaluación permanente de este brote y estamos profundamente preocupados tanto por los alarmantes niveles de propagación y gravedad, como por los alarmantes

niveles de inacción. Por estas razones, hemos llegado a la conclusión de que la enfermedad causada por el COVID-19 puede considerarse una pandemia”, expresó Ghebreyesus en rueda de prensa el 11 de marzo de 2020, y alertó: “Nunca antes habíamos visto una pandemia generada por un coronavirus”.

La COVID-2019 fue notificada por primera vez en Wuhan (China), el 31 de diciembre de 2019, y el origen exacto de su agente etiológico, el SARS-CoV-2, no está claro y aún se lo sigue investigando. Los análisis de secuencia del genoma del virus sugieren que podría haber sido

En los últimos 30 años, el 80 % de las emergencias sanitarias del planeta fueron provocadas por enfermedades zoonóticas.

“Estamos frente a un virus emergente y, hasta el momento, es escasa la información que se tiene en forma específica sobre todos los mecanismos de patogenia que presenta en los humanos” (M. Pérez Filgueira).



Mariano Pérez Filgueira

transmitido desde murciélagos, posiblemente su hospedador natural, mediante un animal intermediario, como el pangolín.

En términos generales, los coronavirus (CoV) pertenecen a una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones gastrointestinales y respiratorias, que van desde el resfrío común hasta enfermedades más graves. Pueden infectar una gran variedad de especies animales, y algunos de ellos se pueden contagiar de los animales a las personas (transmisión zoonótica). De hecho, estudios exhaustivos sobre brotes anteriores causados por coronavirus determinaron que el SARS-CoV (2002) se transmitió de la civeta al ser humano y que el MERS-CoV (2012) saltó del dromedario al hombre.

De acuerdo con Mariano Pérez Filgueira, coordinador del proyecto de inmunidad y patogenia en Salud Animal del INTA, integrante del Consejo Directivo de la Sociedad Argentina de Virología (SAV) y presidente del próximo Congreso Argentino de Virología (CAV 2020), “estamos frente a un virus emergente y, hasta el momento, es escasa la información que se tiene en forma específica sobre todos los mecanismos de patogenia que presenta en los humanos”.

“La identificación de este nuevo virus da cuenta del rol de los animales salvajes como reservorios naturales de distintos patógenos, que pueden, en condiciones propicias, introducirse en la población humana y diseminarse”, expresó Pérez Filgueira, quien integra un equipo de trabajo –conformado de manera espontánea por profesionales de diversas disciplinas– que busca brindar apoyo y sustento científico a las acciones que se realicen para mitigar el impacto social y productivo que pudiera generar el COVID-19 a escala local.

Cómo enfrentar a un supervirus

La historia natural de los coronavirus sugiere la posibilidad de nuevos eventos de transmisión zoonótica en el futuro, debido a la capacidad que poseen de saltar de un animal a los humanos. “Los coronavirus afectan a un amplio rango de especies de mamíferos y aves, incluyendo especies salvajes, domésticas (cánidos y felinos) y de interés en la producción (porcinos, aves, bovinos, equinos, entre otros)”, indicó Pérez Filgueira y agregó: “Esto se debe a las características propias del patógeno, que presenta capacidad de recombinación y de incorporar mutaciones y, por lo tanto, de adquirir la

habilidad para poder replicarse en nuevas especies animales”.

En el genoma de cualquier organismo se encuentran las instrucciones necesarias para su funcionamiento y la transmisión a la descendencia. Todos los seres vivos poseen un genoma de ADN (ácido desoxirribonucleico), que se conforma a partir de cuatro tipos de desoxirribonucleótidos, las conocidas bases de adenina, citosina, guanina y timina. Sin embargo, muchos virus –entre ellos el SARS-CoV-2– tienen un genoma de ARN (ácido ribonucleico), lo que les brinda características particulares durante el proceso de replicación.

Pero ¿qué sucede si el SARS-CoV-2 comienza a mutar? De acuerdo con Pé-

Muchos virus –entre ellos el SARS-CoV-2– tienen un genoma de ARN (ácido ribonucleico), lo que les brinda características particulares durante el proceso de replicación.

Una característica de los virus de ARN es que tienden más fácilmente a generar mutaciones y acumular cambios en su genoma.



Marina Bok

rez Filgueira, una característica de los virus de ARN es que tienden más fácilmente a generar mutaciones y acumular cambios en su genoma, en comparación con los virus de ADN. “La aparición de mutaciones es parte del proceso de replicación y de los mecanismos evolutivos naturales de los virus. Es algo que pasa todo el tiempo y se produce de manera azarosa”, expresó.

Por ser al azar, durante la incorporación de mutaciones, no sólo pueden adquirir capacidades que antes no tenían, sino que también, y en la inmensa mayoría de los casos, se incorporan cambios que son perjudiciales para el virus. Esto quiere decir que “la mayoría de las mutaciones no generan virus viables y solo una ínfima parte de estos cambios se mantiene y generan una progenie mutada, que puede incluir variantes mejor adaptadas y con mayor posibilidad de aumentar su proporción en la población”, indicó el especialista del INTA.

Los coronavirus, sin embargo, se encuentran entre los virus de ARN con menor tasa de mutación, por lo que este proceso no representaría una fuente de variación tan significativa para esta familia. “El SARS-CoV-2 tiene una tasa de transmisión muy alta entre humanos,

es decir, es muy contagioso”, indicó Pérez Filgueira y agregó: “Los coronavirus responsables de los anteriores brotes zoonóticos (SARS-CoV y MERS-CoV) no tuvieron esta misma capacidad de expandirse y, de hecho, el MERS-CoV no se transmite entre humanos”.

Respecto a esta propiedad, el investigador del INTA señaló: “Las características identificadas en el SARS-CoV-2 como posibles responsables de su mayor capacidad de contagio en el hombre posiblemente hayan derivado de la recombinación entre distintos coronavirus que coinfectaron a un mismo individuo y permitieron el intercambio de fragmentos discretos de genoma entre ellos”.

En este sentido, Pérez Filgueira aseguró que “la vigilancia epidemiológica para alertar sobre el surgimiento de estas nuevas variantes es fundamental ya que permitiría evaluar la evolución del virus y la potencial aparición de cadenas de transmisión locales”.

Nanómetro

De acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI), un nanómetro es la unidad de longitud que equivale a una mil millonésima parte de un metro ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) o a la millonésima parte de un milímetro.

El virus, en detalle

El SARS-CoV-2 es un virus que pertenece a la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*). Estos virus se agrupan en dos subfamilias, *Letovirinae* y *Orthocoronavirinae*. Los miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* se clasifican en cuatro géneros: *alpha-*, *beta-*, *delta-* y *gammacoronavirus*, según sus propiedades antigénicas y relación filogenética. Casi todos los *alpha-* y *betacoronavirus* (género que comprende al virus SARS-CoV) tienen hospedadores mamíferos, mientras que los *delta* y *gammacoronavirus* infectan generalmente aves.

“Esas glicoproteínas S, que sobresalen de la superficie viral, le sirven al virus para ingresar a la célula como si fueran llaves. De este modo, el virus logra invadir la célula y su maquinaria para multiplicarse” (M. Bok).

Cooperación internacional por “Una Salud”

Desde el 2000, la OMS, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, por sus siglas en inglés) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) promueven el concepto “Una Salud” (One Health). Se trata de una iniciativa en la que tanto la salud humana como la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas en los cuales coexisten.

“Está claro que las enfermedades que afectan a los animales tienen un impacto significativo en la salud pública, debido a que se pueden transmitir a las personas en forma directa o a través del consumo de alimentos contaminados”, señaló Pérez Filgueira quien advirtió que “esta pandemia es una llamada de alerta sobre la necesidad de coordinar las políticas de seguridad agroalimentarias en el mundo”.

“Desde el concepto de ‘Una Salud’ es fundamental revisar los métodos de producción animal intensivos para entender e identificar cuáles son los procesos que propician la aparición de este tipo de patógenos”, indicó el especialista del INTA y agregó: “Si no somos capaces de modificar nuestras prácticas de producción, respetando el medio ambiente natural para las producciones intensivas y estableciendo mejores estándares internacionales de seguridad agroalimentaria, esto va a volver a pasar”.

De acuerdo con un informe elaborado por la OIE, “el 60 % de los patógenos capaces de atacar al hombre y de causar zoonosis, es decir, enfermedades humanas de origen animal, provienen de los animales domésticos o salvajes. Combatir todos los patógenos zoonóticos controlándolos en la fuente animal es la solución más eficaz y más económica para proteger al hombre y requiere un enfoque político original que conduzca a inversiones específicas en materia de gobernanza, en particular, de la orientación de los recursos públicos y privados”, apunta el documento.

“Esta pandemia es una llamada de alerta sobre la necesidad de coordinar las políticas de seguridad agroalimentarias en el mundo”
(M. Pérez Filgueira).

De acuerdo con Marina Bok, especialista del Instituto de Virología del INTA, “el responsable de causar la pandemia es un virus cuyo genoma está integrado por una única molécula de ARN (ácido ribonucleico), es de cadena simple y de polaridad positiva”, y detalló: “A partir de esta molécula se traducen al menos 27

proteínas, incluidas 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales, necesarias para cumplir el ciclo de replicación completo”.

Con una estructura mayormente esférica, los coronavirus tienen un tamaño que oscila de 50 a 200 nanómetros (nm) y un diámetro promedio de 120 nm. Diversos estudios sobre la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 indican que posee aproximadamente 30.000 bases, lo que lo convierte en un virus muy grande. Esto, en términos generales, le aportaría mayor estabilidad y menor variabilidad.

El virus está envuelto en una membrana lipídica a la cual se insertan las proteínas estructurales S, E y M. Su característica forma de corona se debe a las espículas (proteína S) que emergen de la envoltura en la superficie del virión. La glicoproteína S es, quizás, la que posee un rol destacado en la infección, debido a que es la que se proyecta en la superficie del virus y juega un papel central en la entrada a la célula blanco.

“Esas glicoproteínas S, que sobresalen de la superficie viral, le sirven al virus para ingresar a la célula como si fueran llaves. De este modo, el virus logra invadir la célula y su maquinaria para multiplicarse”, explicó Bok.

Más Información: Mariano Pérez Filgueira perez.mariano@inta.gob.ar; Marina Bok bok.marina@inta.gob.ar

Créditos: Imagen 1: Alissa Eckert, MS y Dan Higgins, MAM del Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (CDC). Imagen 2: <https://www.scientificanimations.com>

El SARS-CoV-2 posee aproximadamente 30.000 bases, lo que lo convierte en un virus muy grande. Esto le aportaría mayor estabilidad y menor variabilidad.

