



## ¿CÓMO EL SARS-CoV-2 DESTRUYE AL PULMÓN?

### NUEVOS DESCUBRIMIENTOS

La transmisión humana del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), patógeno causante de la pandemia COVID-19, ejerce una enorme crisis socioeconómica y de salud. El virus infecta a las células epiteliales alveolares de tipo 2 (AT2), lo que provoca lesión pulmonar y alteración del intercambio de gases, pero los mecanismos que provocan la infección y la patología no están claros.

Recientemente, en una colaboración de varios grupos que involucra a los Laboratorios Nacionales de Enfermedades Infecciosas

Emergentes (NEIDL), el Centro de Medicina Regenerativa (CReM) y el Centro de Biología de Sistemas de Red (CNSB), los científicos publicaron un estudio (*Ryan M. Hekman et al. Actionable Cytopathogenic Host Responses of Human Alveolar Type 2 Cells to SARS-CoV-2. Molecular Cell, 2020; DOI: 10.1016/j.molcel.2020.11.028*), logrando obtener el primer mapa de las respuestas moleculares del pulmón humano células a la infección por SARS-CoV-2.

Los autores combinaron células alveolares humanas de bioingeniería con tecnología de

espectrometría de masas sofisticada y de alta precisión, logrando identificar proteínas y vías del hospedador en las células pulmonares cuyos niveles cambian tras la infección por el SARS-CoV-2, lo que proporciona información sobre la patología de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas para bloquear al virus.

Los investigadores examinaron las células alveolares pulmonares de una a 24 horas después de la infección con SARS-CoV-2 para comprender qué cambios ocurren en las células pulmonares inmediatamente (una, tres y seis horas después de la infección por SARS-CoV-2) y qué cambios ocurren más tarde (a las 24 horas después de la infección). Estos cambios se compararon luego con células no infectadas. Todas las proteínas de células alveolares infectadas y no infectadas, correspondientes a los diferentes puntos de tiempo, fueron extraídas y etiquetadas con etiquetas de códigos de barras únicas llamadas "etiqueta de masa en tándem". Estas etiquetas, que solo pueden detectarse con precisión mediante un espectrómetro de masas, permiten una cuantificación robusta de la abundancia de proteínas y fosforilación en las células.

*"Nuestros resultados mostraron que en comparación con las células pulmonares normales/no infectadas, las células pulmonares infectadas con SARS-CoV-2 mostraron cambios dramáticos en la abundancia de miles de proteínas y eventos de fosforilación",* dijo Darrell Kotton, MD, profesor de patología y medicina de laboratorio en BUSM y director del CReM.

*"Además, nuestros datos también mostraron que el virus SARS-CoV-2 induce un número significativo de estos cambios tan pronto como una hora después de la infección y sienta las bases para*

*un secuestro completo de las células pulmonares del hospedador",* agrega Elke Möhlberger, PhD, profesor asociado de microbiología e investigador principal del NEIDL.

El resumen, los autores descubrieron que un tipo crucial de modificación de las proteínas llamada "fosforilación" se vuelve aberrante en estas células pulmonares infectadas. Es importante señalar que la fosforilación de proteínas juega un papel importante en la regulación de la función de las proteínas dentro de las células de un organismo y tanto la abundancia de proteínas como la fosforilación de las mismas son procesos típicamente altamente controlados en el caso de células normales/sanas. Sin embargo, descubrieron que el SARS-CoV-2 desordena las células pulmonares, lo que provoca cambios anormales en las cantidades de proteínas y la frecuencia de la fosforilación de proteínas dentro de estas células. Estos cambios anormales ayudan al virus a multiplicarse y eventualmente destruyen las células. La destrucción de las células infectadas puede provocar una lesión pulmonar generalizada.

Finalmente, los investigadores también analizaron sus datos para identificar oportunidades potenciales para el tratamiento de COVID-19 y encontraron que al menos 18 medicamentos preexistentes clínicamente aprobados (desarrollados originalmente para otras afecciones / enfermedades médicas) pueden reutilizarse potencialmente para su uso en la terapia de COVID-19. Estos fármacos han demostrado ser una promesa excepcional para bloquear la proliferación del SARS-CoV-2 en las células pulmonares.