

## Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19

Flor Helene Pujol<sup>a,\*</sup>, Jose Luis Zambrano<sup>b</sup>, Rossana Jaspe<sup>a</sup>, Carmen Luisa Loureiro<sup>a</sup>, Esmeralda Vizzi<sup>b</sup>,  
Ferdinando Liprandi<sup>b</sup>, Héctor Rafael Rangel<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Virología Molecular. <sup>b</sup>Laboratorio de Biología de Virus. Centro de Microbiología y Biología Celular (CMBC). Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas, Venezuela.

Recibido 11 de noviembre de 2020

**Resumen:** El nuevo coronavirus causante de la COVID-19 es llamado SARS-CoV-2 y pertenece al subgénero *Sarbecovirus*, como su antecesor el SARS-CoV. Los murciélagos parecen ser los hospederos de los virus ancestrales que los originaron, a través de la recombinación con el virus de un animal intermediario, que podría ser el pangolín. El SARS-CoV-2 interactúa con su receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) y entra a la célula por la vía endocítica, a través de un endosoma temprano o tardío. El ARN viral funge como ARN mensajero para la traducción del primer marco de lectura y el resto de los ARN mensajeros son producidos por transcripción discontinua. Esta peculiaridad le confiere a esta familia viral una alta frecuencia de recombinación, la cual está asociada con la alta frecuencia de salto de especie. Los virus pertenecientes al orden *Nidovirales*, al cual pertenece el SARS-CoV-2, son los únicos virus ARN conocidos cuya polimerasa tiene actividad correctora, por lo que su tasa de mutación se ve reducida. Sin embargo, estos genomas parecen ser susceptibles a la desaminación por enzimas celulares. Todos estos mecanismos de generación de diversidad se traducen en la existencia de linajes, entre los cuales, los que poseen la mutación D614G en la espiga, podrían ser más transmisibles. Sin embargo, no se conocen hasta la fecha mutaciones asociadas a una mayor gravedad. Así como existen diferentes variantes virales, la manifestación clínica de la enfermedad es también muy variable. Se empiezan a conocer algunos factores genéticos, fisiológicos y metabólicos que podrían estar determinando formas clínicas más graves, a menudo asociadas a la inmunopatología de esta enfermedad.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, biología, evolución.

## Biology and evolution of the coronavirus that causes COVID-19

**Abstract:** The new coronavirus that causes COVID-19 is called SARS-CoV-2 and belongs to the subgenus *Sarbecovirus*, like its predecessor SARS-CoV. Bats appear to be the hosts of the ancestral viruses that originated these viruses, through recombination with the virus of an intermediate animal, which might be the pangolin. The virus interacts with the ACE2 receptor (angiotensin converting enzyme 2) and enters the cell by the endocytic pathway, through an early or late endosome. Viral RNA serves as messenger RNA for the translation of the first reading frame and the rest of the messenger RNAs are produced by discontinuous transcription. This peculiarity confers to this viral family a high frequency of recombination, which is associated to the high frequency of species jumping. Viruses belonging to the order *Nidovirales* are the only known RNA viruses with a polymerase with proof correction capacity; therefore their mutation rate is reduced. However, these genomes appear to be susceptible to be deaminated by cellular enzymes. All these mechanisms of generation of diversity leads to the existence of lineages, including those with the D614G mutation in the spike associated with a higher transmissibility. However, mutations associated with greater severity are not known to date. Just as there are different viral variants, the clinical manifestation of the disease is also highly variable. Some genetic, physiological and metabolic factors are being known that could be determining a more severe clinical presentations, often associated with the immunopathology of this disease.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, biology, evolution.

\* Correspondencia:  
E-mail: fhpujol@gmail.com

### Introducción

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia de neumonía atípica y la

enfermedad fue llamada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), por lo que la comunidad científica se ha abocado al estudio y control de la misma. El nuevo coronavirus causante de la COVID-19 es llamado SARS-CoV-2 (*Severe*

*Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2) [1].

Esta revisión describe la biología de este virus, así como la hipótesis más probable sobre el origen del mismo y su evolución, incluyendo una perspectiva sobre el estado del arte de las (pocas) herramientas disponibles a la fecha para la prevención y el control de la enfermedad, que ya ha causado más de 40 millones de casos y más de un millón de muertes en el mundo.

## 1. Origen del coronavirus causante de la COVID-19

Los coronavirus son un grupo de virus que pertenecen a la familia *Coronaviridae*. Su nombre se debe a la apariencia del virus al microscopio electrónico, por la proteína de la espiga que sobresale del virión, asemejando una corona. Los coronavirus son virus ARN de polaridad positiva (con el mismo sentido que el ARN mensajero), con el genoma continuo más largo descrito para los virus ARN, de unos 30.000 nucleótidos (nt) [2].

Antes de 2002-2003, cuando surge el virus causante del SARS o neumonía atípica, los coronavirus de humanos eran solamente asociados a resfriados comunes, ya que los virus

conocidos hasta la fecha no tenían capacidad de infectar el tracto respiratorio inferior. El SARS-CoV-2 pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*. Comparte ese subgénero con el SARS-CoV, que surgió en septiembre de 2002, en Guandong, China. El SARS-CoV fue responsable en 2003 de la primera epidemia de neumonía atípica causada por coronavirus y fue erradicado en agosto de 2003, ocurriendo a finales de ese mismo año otros casos aislados, a partir de un nuevo salto de especie del virus de civetas a humanos [3]. En 2012 se identificó un nuevo coronavirus causante de neumonía atípica en el Oriente Medio, el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), perteneciente al subgénero *Merbecovirus*, del mismo género *Betacoronavirus*. Este virus ha surgido desde entonces de forma recurrente, a partir de infecciones zoonóticas causadas por virus que infectan camellos y dromedarios que posteriormente pasan a los humanos (Figura 1) [4].

Los murciélagos parecen ser los hospederos de los virus ancestrales que originaron estos virus, a través de la recombinación con el virus de un animal intermediario. Se conocen dos coronavirus de murciélagos que infectan

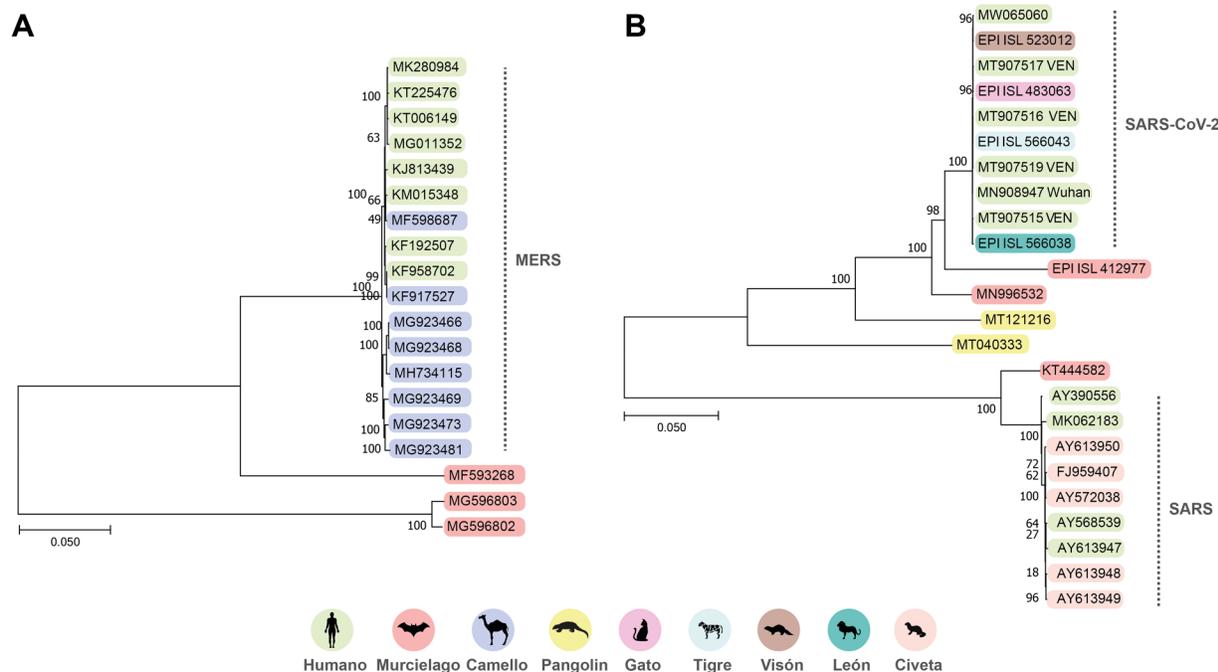


Figura 1. Árbol filogenético por el método de máxima verosimilitud de coronavirus asociados a neumonías graves. **A. Sarbecovirus.** La historia evolutiva se infirió utilizando el método de máxima verosimilitud, basado en el modelo de tiempo general reversible. Se muestra el árbol con la mayor probabilidad logarítmica (-104276,27). El porcentaje de árboles en los que los taxones asociados se agruparon se muestra junto a las ramas. Los árboles iniciales para la búsqueda heurística se obtuvieron automáticamente aplicando los algoritmos Neighbour Joining y BioNJ a una matriz de distancias por pares estimadas utilizando el enfoque de máxima probabilidad compuesta y luego seleccionando la topología con un valor de probabilidad de registro superior. Se utilizó una distribución gamma discreta para modelar las diferencias de tasa de evolución entre los sitios (3 categorías [+ G, parámetro = 0,2850]). El modelo de variación de la tasa permitió que algunos sitios fueran evolutivamente invariables ([+ I], 0,00% de sitios). El árbol está dibujado a escala, con las longitudes de las ramas medidas en número de sustituciones por sitio. El análisis involucró 24 secuencias de nucleótidos. Las posiciones de codón incluidas fueron 1<sup>a</sup> + 2<sup>a</sup> + 3<sup>a</sup> + Sin codificación. Hubo un total de 30.725 posiciones en el conjunto de datos final. Los análisis evolutivos se realizaron en MEGA7 [41]. **B. Merbecovirus.** La historia evolutiva se infirió utilizando el método de máxima verosimilitud como el descrito en A. Se muestra el árbol con la mayor probabilidad logarítmica (-82454,99). Se utilizó una distribución gamma discreta para modelar las diferencias de tasa de evolución entre los sitios (3 categorías [+ G, parámetro = 1,3254]). El modelo de variación de la tasa permitió que algunos sitios fueran evolutivamente invariables ([+ I], 36,84% de los sitios). El árbol está dibujado a escala, con las longitudes de las ramas medidas en número de sustituciones por sitio. El análisis involucró 19 secuencias de nucleótidos. Las posiciones de codón incluidas fueron 1<sup>a</sup> + 2<sup>a</sup> + 3<sup>a</sup> + Sin codificación. Se eliminaron todas las posiciones que contenían lagunas y datos faltantes. Hubo un total de 28.906 posiciones en el conjunto de datos final.

especies del género *Rhinolophus* (*affinis* y *malayanus*), cuyas secuencias son las que presentan mayor identidad con la del SARS-CoV-2 (Figuras 1 y 2). Se ha propuesto también para el origen del SARS-CoV-2 la participación de un virus aislado del pangolín, cuya secuencia sin embargo presenta una similitud menor que la de los virus de murciélagos RaTG13 y RmYN02 con la del SARS-CoV-2, lo cual implica que no es el progenitor directo [4,5].

El análisis de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 sugiere que éste podría haber derivado de un virus de murciélago (quizás alguna especie del género *Rhinolophus*), habiendo ocurrido una (o más) recombinación(es) con un virus de pangolín o similar. El producto de esta recombinación generó un virus híbrido, con la mayoría de su secuencia de origen del virus de murciélago, pero con la incorporación de la secuencia en la región de unión al receptor (conocida en inglés como RBD, *Receptor Binding Domain*) de un virus de pangolín o un virus similar (Figura 2) [5-7]. La otra peculiaridad que posee este nuevo virus, es la presencia de un sitio de clivaje para la furina en su proteína de la espiga (Proteína S) (Figura 2). El coronavirus de *Rhinolophus malayanus* es el único coronavirus de este subgénero, descrito hasta la fecha, que comparte con el SARS-CoV-2 en su proteína S un sitio de clivaje similar, demostrando que algunos coronavirus exhiben naturalmente esta inserción [4,7].

## 2. Replicación del SARS-CoV-2: blancos terapéuticos

El SARS-CoV-2 es un virus con envoltura lipídica que rodea una nucleocápside que contiene el ARN viral y que presenta una estructura helicoidal (Figura 3A). El genoma del SARS-CoV-2 consta de casi 30.000 nt y codifica para 4 proteínas estructurales (S, M por membrana, E de envoltura y N por nucleocápside, que conforman el virión), 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias (que participan en la replicación del virus y defensa contra el sistema inmunitario, pero que no están incluidas en el virión). Entre las proteínas no estructurales se destacan la ARN polimerasa ARN dependiente y dos proteasas virales (Figura 3A y Tabla 1) [8,9].

El ciclo viral comienza con la interacción entre la proteína S y el receptor celular ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*, Enzima Convertidora de Angiotensina 2) (Figura 3B). Las moléculas de heparán sulfato presentes en la superficie celular también podrían jugar un papel, concentrando el virus en la superficie celular [10]. Después de esa interacción, el virus entra en el citoplasma celular por dos mecanismos: endocitosis tardía, liberando el ARN viral después de la fusión con el lisosoma, o por endocitosis temprana, por fusión de la membrana viral y celular en un endosoma temprano. En estas primeras etapas, el procesamiento de clivaje y cebado por proteasas celulares es clave para la exposición del motivo de fusión viral, que se encuentra en la región S2 de la proteína S (Figura 2). La TMPRSS2 (*Transmembrane Serine Protease 2*, Serin Proteasa Transmembrana Tipo 2) podría actuar en los dos

Tabla 1. Proteínas del SARS-CoV-2 [9,10].

Proteínas	Función
<b>Estructurales</b>	
S	Proteína de la espiga. Confiere la apariencia de corona al virión. Contiene el dominio de unión al receptor ACE2. Proteína con péptido de fusión tipo I.
E	Proteína de envoltura. Facilita el ensamblaje, la formación de la envoltura y la gemación viral. Viroporina.
M	Proteína de membrana. Contribuye en el ensamblaje del virión
N	Proteína de nucleocápside. Interactúa con el ARN viral para su encapsidación.
<b>No estructurales</b>	
nsp1	Supresión de la expresión génica del hospedero. Factor de virulencia.
nsp2	Interactúa con nsp8, interfiere con señalización celular.
nsp3	Contiene 8 dominios, entre los cuales uno de proteasa tipo papaína. Puede interferir en el ciclo celular.
nsp4	Regula las modificaciones de membrana inducidas por el virus y el complejo de replicación.
nsp5	Serin proteasa mayor. Maduración de proteínas virales.
nsp6	Potencial de proliferación membranosa. Puede inducir autofagia.
nsp7 y nsp8	Cofactores del complejo de replicación.
nsp9	Esencial para unir la replicación con el ARN
nsp10	Regulador de la replicación.
nsp12	Polimerasa ARN-dependiente.
nsp13	Helicasa, trifosfatasa de ARN
nsp14	Exonucleasa. Responsable de la fidelidad de la copia.
nsp15	Endorribonucleasa hexamérica. Evasión de la respuesta inmunitaria.
nsp16	Metil-transferasa. Responsable de formación del Cap.
<b>Accesorias</b>	
ORF 3a, ORF3b, ORF 6, ORF 7a, ORF 7b, ORF8a, ORF8b, ORF 9b	Proteínas accesorias involucradas en evadir la respuesta innata antagonizando con la respuesta del IFN. Se denominan proteínas accesorias porque son dispensables en cultivo celular.

procesos de entrada descritos. Esta enzima es inhibida por derivados del ácido benzoico como nafamostat, camostat y bromhexina. Además, otras proteasas como la cathepsina B podrían mediar la entrada en la vía lisosomal tardía, mientras que la activación viral para la entrada por un endosoma temprano es mediada solamente por la TMPRSS2. El proceso de entrada viral a células pulmonares parece ser

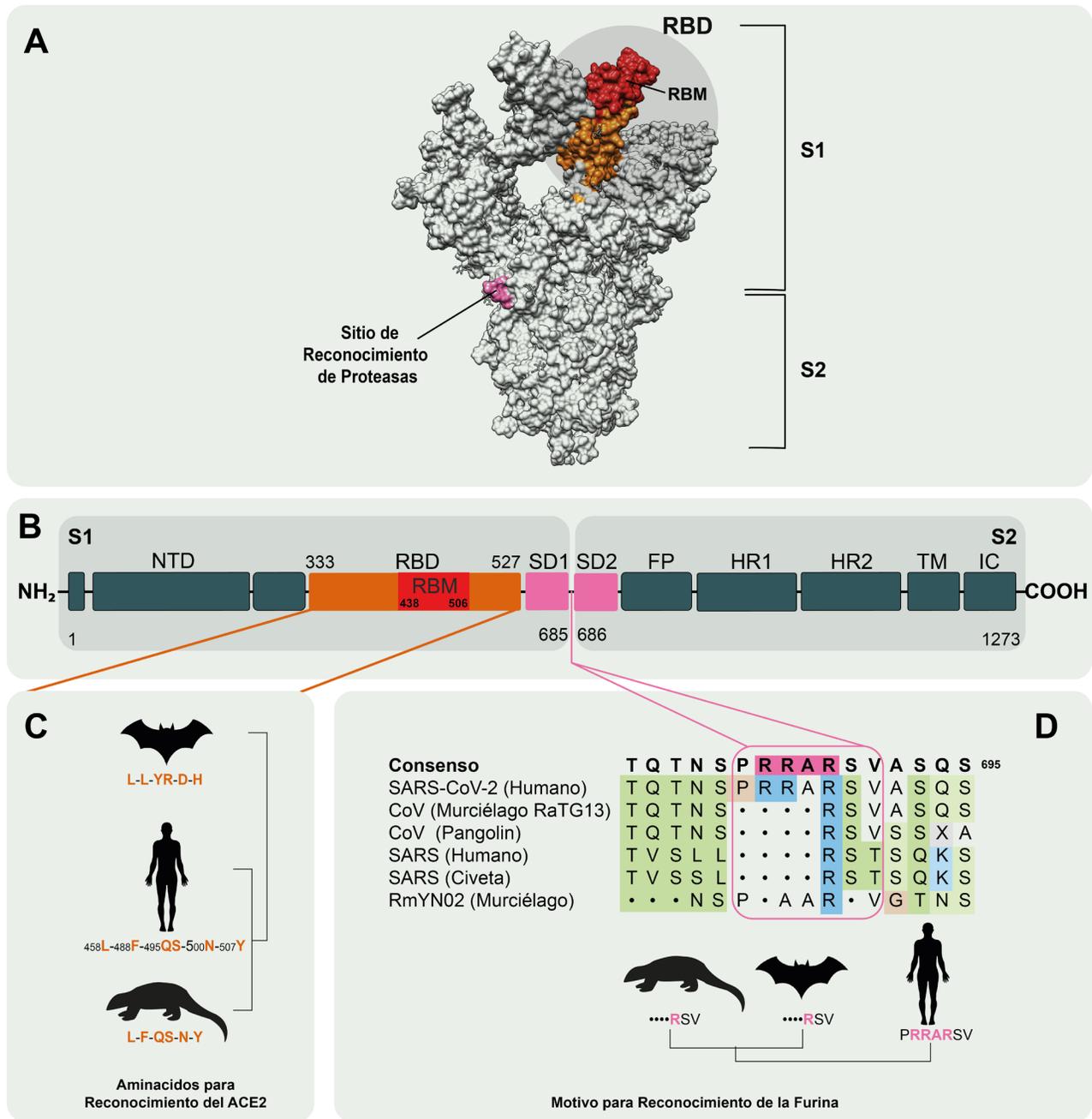
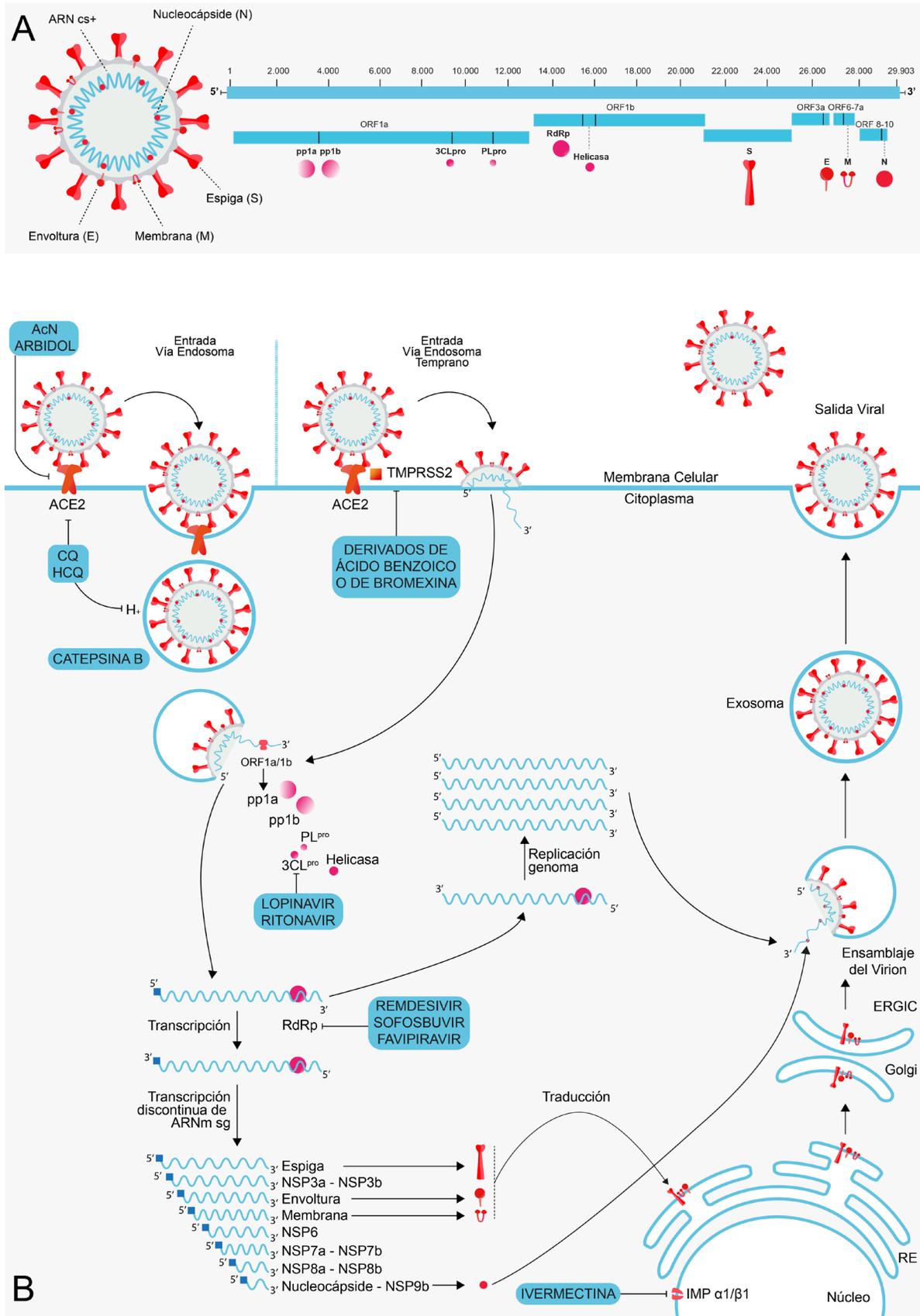


Figura 2. Estructura y motivos de la proteína S del SARS-CoV-2. **A.** Vista lateral del mapa de densidad de la crio-estructura (PDB: 7CAK) de la proteína de la espiga en forma trimérica. Se muestran los dominios funcionales: S1, subunidad de unión al receptor; S2, subunidad de fusión de membranas. En uno de los protómeros (Cadena A) se resaltan el RBD (naranja) y su motivo de unión al receptor (RBM) (rojo), con el sitio de reconocimiento de proteasas (rosado). **B.** Representación de la estructura primaria de la proteína de la espiga señalando los dominios funcionales que conforman un protómero: dominio N-terminal (NTD), RBD, RBM, sitios de escisión de la proteasa (SD), péptido de fusión (FP), HR (héptada repetitiva), dominio transmembrana (TM), cola intracelular (IC). **C.** Los aminoácidos claves en el RBD de la subunidad S1 de la proteína S para el reconocimiento por el receptor ACE2. **D.** Comparación de un fragmento de la secuencia amino-acídica de la espiga de SARS-CoV-2, SARS-CoV y dos coronavirus similares al de murciélago, resaltando el sitio potencial de reconocimiento por furina en el sitio de clivaje S1/S2 (rosado).

predominantemente por la vía del endosoma temprano, ya que es insensible a la cloroquina; esto podría explicar el escaso éxito que ha tenido la cloroquina y sus derivados en el tratamiento de esta enfermedad [11].

Después de la fusión de las membranas, el ARN viral se libera en el citoplasma y el ORF1 (*Open Reading Frame*, Marco de Lectura Abierto 1) es traducido para producir la

polimerasa viral. Los ARNm subgenómicos se producen por transcripción discontinua, un proceso característico de esta polimerasa que favorece la recombinación. Compuestos como remdesivir, favipiravir y sofosbuvir bloquean esta enzima. Los ARNm subgenómicos son luego traducidos a proteína. El genoma tiene ocho ORF. Las primeras poliproteínas no estructurales se traducen



**Figura 3. Estructura y ciclo replicativo del SARS-CoV-2.** A. La partícula viral del SARS-CoV-2 tiene aproximadamente un diámetro de unos 100 nm; está conformada por las proteínas estructurales: unas 100 copias de la proteína de espiga (S), 20 copias de la proteína de envoltura (E), 2.000 de la proteína de membrana (M) y 1.000 copias de la proteína de la nucleocápside (N). El genoma del SARS-CoV-2 tiene un tamaño de 30.000 Kb y es ARN monocatenario de sentido positivo (+ssRNA) y está encapsulado por la proteína N. El genoma de

SARS-CoV-2 codifica para numerosos marcos de lectura abiertos (ORFs), que codifican para las proteínas estructurales (S, E, M, N) y para las proteínas no estructurales (NSPs), entre ellas las enzimas funcionales: la polimerasa dependiente de ARN (RdRP), la helicasa viral y las proteasas virales. Las otras NSPs accesorias participan en la replicación y patogénesis del virus. **B.** Las partículas del SARS-CoV-2 se unen a factores de unión celular y la interacción de la proteína S con el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), junto con otros factores de las células huésped (como la serina proteasa de superficie celular TMPRSS2), promueven la absorción por dos mecanismos: endocitosis tardía o endocitosis temprana. El procesamiento de cebado por la TMPRSS2 es clave para la exposición del motivo de fusión viral. Después de la entrada de la partícula del SARS-CoV-2 por vía endosomal, la partícula pierde la N y la liberación del ARN genómico conlleva a la traducción inmediata de dos grandes marcos de lectura abiertos, ORF1a y ORF1b. Las poliproteínas pp1a y pp1b resultantes se procesan co-traduccionalmente y post-traduccionalmente en las NSPs que forman el complejo de replicación y transcripción viral. La replicación del ARN genómico y la transcripción de los ARNm subgenómicos (ARNm sg) se producen por transcripción discontinua, donde todos los ARNm poseen la secuencia líder en el extremo 5'. Las proteínas estructurales traducidas se trasladan a las membranas del retículo endoplásmico (RE) y transitan a través del compartimento intermedio del RE al Complejo de Golgi (ERGIC), donde la interacción con el ARN genómico recién producido permite su encapsulación por N, dando como resultado la posterior gemación por vesículas secretoras. Finalmente, los viriones se secretan de la célula infectada por exocitosis. Los pasos clave inhibidos por drogas antivirales que actualmente son investigadas o utilizadas en tratamientos están resaltadas en azul y están basadas en las siguientes estrategias: 1. Bloquear la interacción de S con el receptor ACE2; 2. Evitar la fusión y la encapsulación de la partícula de SARS-CoV-2; 3. Prevenir la traducción y procesamiento de la poliproteína viral; y 4. Impedir la síntesis del ARN viral.

y se procesan a partir de ORF1a y ORF1b. Las proteínas producidas son escindidas por las proteasas virales esenciales (3CLpro y PLpro). La proteasa principal también es el blanco de inhibidores de proteasa como lopinavir/ritonavir. Las proteínas S, E y M migran al Sistema Retículo Endoplásmico/Complejo de Golgi (SRECG). Por su parte, la proteína N se combina con la cadena positiva del ARN genómico y este complejo se fusiona con las otras proteínas estructurales en el SRECG. Finalmente, el virión se libera de la célula a través de exocitosis (Figura 3B) [9,12]. Se ha observado que la ivermectina es capaz de inhibir la infección por el SARS-CoV-2 *in vitro*. Se piensa que el mecanismo de acción de esta droga podría deberse a la inhibición que ejerce sobre la importina  $\alpha/\beta$  celular, proteína encargada del transporte de algunas proteínas al núcleo (Figura 3B). Si bien la replicación de este virus, como muchos otros virus ARN, es esencialmente citoplasmática, algunas proteínas estructurales podrían estar siendo transportadas al núcleo y de ahí su dependencia de la importina [13].

### 3. Aspectos evolutivos del SARS-CoV-2

**3.1. Mecanismo de generación de diversidad en los coronavirus:** Es bien sabido que los virus ARN exhiben una alta tasa de mutación, debido a la ausencia de actividad correctora de sus ARN polimerasas. Sin embargo, los coronavirus y demás miembros del orden *Nidovirales* son la única excepción a esta regla, ya que su ARN polimerasa posee actividad 3'-exonucleasa, es decir actividad correctora [14]. Esto es lo que le permite a estos virus de la familia *Coronaviridae* poseer un genoma continuo de 30.000 nt, en lugar del máximo de aproximadamente 10.000 nt que poseen los virus ARN con genoma continuo; de no poseer actividad correctora, el excesivo número de mutaciones acumuladas afectaría la viabilidad de la población viral [14].

Aunque su capacidad de mutación se ve restringida por la presencia de esta actividad correctora de la polimerasa, los coronavirus poseen características en su mecanismo de replicación que incrementan la frecuencia de recombinación, permitiendo la generación de genomas híbridos; el proceso de transcripción discontinua característico de esta familia promueve la recombinación (Figura 2) [14]. Esto favorece

el salto de un virus de una especie animal a otra, incluyendo al humano. Las deleciones son particularmente frecuentes en este genoma viral, habiendo identificado una de ellas en un aislado venezolano de SARS-CoV-2 (Loureiro, *et al.*) [15].

Existe un tercer mecanismo que genera diversidad en el SARS-CoV-2 y es debido a la acción de enzimas del hospedero: existen evidencias de que en las mutaciones observadas a lo largo de los genomas del SARS-CoV-2, hay un predominio de sustituciones C/T, lo que sugiere la acción de desaminasas estilo APOBEC (*Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide-like*, Enzima Editora de la Apolipoproteína B mediante ARNm semejante al Polipéptido Catalítico) o ADAR (*Adenosine Deaminase Active on RNA*, Adenosín Desaminasa Activa en el ARN) en el genoma viral [16,17]. En las secuencias de aislados venezolanos del SARS-CoV-2 se observó que la mitad de las mutaciones observadas podrían ser debidas a este mecanismo celular (Loureiro, *et al.*) [15].

**3.2. Implicaciones de la diversidad en SARS-CoV-2:** Las mutaciones que ha acumulado el SARS-CoV-2 desde su aparición a finales del año 2019 permiten clasificar a este virus en distintos linajes, con base en sus relaciones filogenéticas y a la presencia de sustituciones en regiones específicas del genoma [18].

Estas mutaciones podrían tener varias consecuencias. La mutación en una de las regiones genómicas blancas de la amplificación por RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa), impediría que uno de los cebadores usados en el ensayo inicie correctamente la amplificación. Se han descrito ya casos de estas mutaciones en el gen N, por ejemplo [19]. Muchos estuches de diagnóstico molecular amplifican dos regiones genómicas del virus, reduciendo así la posibilidad de falsos negativos. Otra preocupación, muy conocida en el caso del Virus de Inmunodeficiencia Humana 1 (VIH-1), es la aparición de mutaciones de resistencia a drogas; esto todavía no ha sido reportado.

Existe también una gran interrogante sobre la aparición de mutaciones que pudiesen afectar la virulencia de este agente. La mutación que ha tenido más impacto en este

aspecto es la mutación D614G en la proteína S. Esta mutación parece conferir un incremento en la infectividad viral. Los aislados que presentan esta mutación han ido desplazando a los originales, reforzando la idea de la mayor infectividad/transmisibilidad de las nuevas variantes y una eventual mayor carga viral al inicio de la infección [20-22]. En Venezuela actualmente predominan los aislados con la mutación D614G (Loureiro, *et al*) [15].

Finalmente, la otra gran preocupación es que aparezcan mutaciones en el SARS-CoV-2 que le permitan al virus evadir la respuesta inmunitaria inducida por una primo-infección o por una vacuna, cuando se disponga de alguna. Esto comprometería el éxito de una vacuna formulada con base en la cepa original. Con respecto a esta eventualidad, se conoce que la respuesta inmunitaria protectora es policlonal. En estudios *in vitro* se ha observado que los mutantes de escape a la neutralización de un anticuerpo monoclonal específico siguen siendo susceptibles a la neutralización de una mezcla de anticuerpos dirigida a varios epítopes [23]. Esto permite especular que el surgimiento de mutantes de escape a la vacunación implicaría la necesidad de acumular un número importante de mutaciones para evadir la acción neutralizante de una respuesta policlonal multiespecífica [24]. Algunas evidencias recientes, en virus que han infectado visones y de ahí han vuelto a infectar a humanos, sugieren sin embargo el surgimiento de algunas mutaciones que le permitirían al virus evadir esta respuesta inmunitaria.

Se ha comprobado igualmente la existencia de reinfecciones. La cepa infectante es distinta a la que infectó originalmente y esto ha sido fundamental para comprobar que se trata de una reinfección y no de una excreción prolongada. Esto plantea la interrogante de si existen ya cepas capaces de evadir la respuesta inmune causada por la infección por otra cepa con una presentación antigénica distinta. Sin embargo, este no parece ser el caso; la explicación más probable es que en algunos individuos la inmunidad inducida en la primera infección no es suficiente para prevenir una segunda infección. Conocer esta falla en la protección inducida por una primera infección es de suma importancia para el desarrollo de vacunas efectivas [25].

#### 4. Diversidad de manifestaciones clínicas y susceptibilidad a COVID-19

La manifestación clínica de la infección por el SARS-CoV-2 puede variar desde formas asintomáticas hasta cuadros clínicos graves con desenlace fatal. Los eventos inmunopatológicos, causados por la tormenta de citoquinas y quizás de bradicinina, y la trombosis masiva que en algunos pacientes acompaña la respuesta inmune antiviral, son un importante componente de la gravedad clínica [26-28].

La genética y las diferencias étnicas del hospedero, así como factores ambientales, la edad, el género y enfermedades crónicas preexistentes, tales como la diabetes, la obesidad, la hipertensión, la enfermedad pulmonar obstructiva respiratoria y el cáncer modulan la gravedad de la infección

[29]. Las variantes alélicas y una expresión diferencial de los genes involucrados en el mantenimiento del balance *ACE1/ACE2*, han sido relacionadas con un grado diferente de morbilidad y mortalidad por COVID-19 [30]. Un estudio sugiere que una menor expresión del gen *ACE2* en el epitelio nasal determina un riesgo inferior de COVID-19 en niños y sujetos de joven edad [31]. Así mismo, se han visto diferencias en la expresión de la *TMPRSS2*, siendo ésta más abundante en individuos afrodescendientes en Estados Unidos [32] y en sujetos con edades más avanzadas, lo cual conlleva a un riesgo aumentado de manifestaciones graves de la enfermedad. Otros factores genéticos relacionados con el cromosoma X, además del gen *ACE2*, que explicarían la mayor tasa de letalidad por COVID-19 en hombres que en mujeres, incluyen componentes polimórficos del TLR7 (*Toll-Like Receptor 7*) que controlan la respuesta de interferón. Ciertas variantes del sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen System*, Sistema Mayor de Histocompatibilidad) (cromosoma 6), o alelos de la superfamilia de las quimioquinas (cromosoma 3), relacionados con una diferente respuesta inmune innata y adaptativa, parecieran modificar la gravedad de la COVID-19 [33].

Un estudio basado en el análisis del genoma de 1.980 pacientes con COVID-19 en España e Italia, ha identificado dos regiones asociadas con la gravedad de la enfermedad: una región en el cromosoma 9 que determina los grupos sanguíneos ABO y otra en el cromosoma 3, donde se ubican 6 genes [34]. Recientemente un nuevo grupo de datos obtenidos por la “*COVID-19 Host Genetics Initiative*”, confirmó que la región en el cromosoma 3 está significativamente asociada con la forma grave de la infección. Los seis genes involucrados, incluidos en una región de aproximadamente 50.000 nt, tienen diferentes funciones que incluyen proteínas que interactúan con la ACE2 y receptores de quimioquinas que controlan el tráfico de células efectoras en las vías respiratorias. El mecanismo exacto causante de la mayor gravedad, sin embargo, no ha sido dilucidado todavía [33]. Es de interés que esta región haya sido heredada en el *Homo sapiens* a partir del genoma de los *Hominidae* Neanderthal [35].

Desde entonces, diversos estudios han propuesto una relación entre infección por coronavirus y el grupo sanguíneo ABO [36], observándose una menor susceptibilidad a la COVID-19 en sujetos con grupo sanguíneo O, que en sujetos con otros grupos ABO [37,38]. Los mecanismos biológicos subyacentes a esta diferente susceptibilidad podrían depender directamente del desarrollo de anticuerpos naturales neutralizantes dirigidos contra N-glicanos ligados a proteínas, o indirectamente, a través de otros efectos que median la regulación de la hemostasia, que podrían incluir la estabilización del factor von Willebrand y el factor VIII, ambos disminuidos en los sujetos del grupo sanguíneo O [37]. Más aún, los mayores niveles de IL-6 detectados en otros estudios en sujetos de grupo O respecto a sujetos de grupo no-O, podrían reducir el riesgo de hipertensión, a través del control de la actividad de la ACE2 [39]. En

jóvenes tripulantes confinados en un portaviones francés, aparentemente sin comorbilidades, no se encontró una relación entre riesgo de infección con SARS-CoV-2 y grupo ABO y/o Rh(D) [40]. Se piensa que el grupo ABO podría condicionar la gravedad de la COVID-19, mas no el riesgo de adquirir la infección [39]. Los individuos con grupo sanguíneo O desarrollarían con menor probabilidad enfermedades cardiovasculares y COVID-19 grave, con respecto a los individuos con grupo sanguíneo A, quienes pudieran ser candidatos entonces a recibir un seguimiento más cercano.

## Conclusiones

A menos de un año de su descubrimiento, cerca de 100.000 artículos sobre este virus han sido ya publicados. Más de 150.000 secuencias virales han sido descifradas. Se conoce la estrategia básica de replicación viral y se han ensayado muchos medicamentos de acción antiviral directa o que afectan blancos celulares críticos para la replicación viral. A pesar de ello, no se dispone a la fecha de un tratamiento efectivo contra esta infección. Sin embargo, se ha avanzado en el conocimiento de los factores que predisponen a la inmunopatología de la enfermedad y de esta manera se ha logrado una atención más eficaz para reducir la letalidad asociada a esta infección. Mientras no se tenga una vacuna efectiva contra este virus, la mejor estrategia seguirá siendo la prevención: el lavado de manos, el uso de la mascarilla y mantener el distanciamiento social.

## Referencias

- Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review of the current global status. *J Infect Public Health*. 2020; 13:1601-10. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjwjLD4BRAiEiwAg5NBFiyd2Q5YJU3kGbD6UQkKmA582H5bI\\_pFlqKtxGD8xmWVhVNFrsE6SRoC6ecQAvD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjwjLD4BRAiEiwAg5NBFiyd2Q5YJU3kGbD6UQkKmA582H5bI_pFlqKtxGD8xmWVhVNFrsE6SRoC6ecQAvD_BwE) Acceso 4 de agosto 2020.
- Wang M, Yan M, Xu H, Liang W, Kan B, Zheng B, et al. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1860-5. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid1112.041293>
- Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. *Infez Med*. 2020; 28:174-184. Disponible en: [https://infezmed.it/media/journal/Vol\\_28\\_2\\_2020\\_7.pdf](https://infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_7.pdf) Acceso 4 de agosto 2020.
- Flores-Alanis A, Sandner-Miranda L, Delgado G, Cravioto A, Morales-Espinosa R. The receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein is the result of an ancestral recombination between the bat-CoV RaTG13 and the pangolin-CoV MP789. *BMC Res Notes*. 2020; 13. Article number 398. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05242-8>
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Li X, Giorgi EE, Marichanegowda MH, Foley B, Xiao C, Kong X-P, et al. Emergence of SARS-CoV-2 through recombination and strong purifying selection. *Sci Adv*. 2020; 6:eabb9153. Doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb9153>
- Koma T, Adachi S, Doi N, Adachi A, Nomaguchi M. Toward understanding molecular bases for biological diversification of human coronaviruses: present status and future perspectives. *Front Microbiol*. 2020; 11:2016. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02016>
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. *Cell*. 2020; 183:1043-1057.e15. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033>
- Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 585:588-90. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3>
- Ortega JT, Zambrano JL, Jastrzebska B, Liprandi F, Rangel HR, Pujol FH. Understanding SARS-CoV-2 replication to design efficient drug combination therapies. *Intervirology*. 2020. (En prensa).
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Res*. 2020; 178:104787. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Menachery VD, Graham RL, Baric RS. Jumping species - a mechanism for coronavirus persistence and survival. *Curr Opin Virol*. 2017; 23:1-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.01.002>
- Loureiro CL, et al. SARS-CoV-2 genetic diversity in Venezuela: predominance of D614G variants and analysis of one outbreak (En revisión)
- Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73:4433-48. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2299-6>
- Simmonds P. Rampant C→U hypermutation in the genomes of SARS-CoV-2 and other coronaviruses: causes and consequences for their short- and long-term evolutionary trajectories. *mSphere*. 2020; 5:e00408-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00408-20>
- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone

- JT, Ruis C, *et al.* A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020; 5:1403-7. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>
19. Ziegler K, Steininger P, Ziegler R, Steinmann J, Korn K, Ensser A. SARS-CoV-2 samples may escape detection because of a single point mutation in the N gene. *Euro Surveill.* 2020; 25:pil=2001650. Doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.39.2001650>
  20. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell.* 2020; 182:812-27.e19. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
  21. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell.* 2020; 182:794-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.040>
  22. Long SW, Olsen RJ, Christensen PA, Bernard DW, Davis JJ, Shukla M, *et al.* Molecular architecture of early dissemination and massive second wave of the SARS-CoV-2 virus in a major metropolitan area. *mBio.* 2020; 11:e02707-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.02707-20>
  23. Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, *et al.* Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020; 369:1014-8. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>
  24. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, Dam K-MA, Esswein SR, Gristick HB, *et al.* Structural classification of neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain suggests vaccine and therapeutic strategies. *BioRxiv.* 2020 (August, 30). Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.30.273920>
  25. Overbaugh J. Understanding protection from SARS-CoV-2 by studying reinfection. *Nat Med.* 2020; 26:1680-1. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1121-z>
  26. Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, Folkerts G, Adcock IM. The immune response and immunopathology of COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11:2037. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02037>
  27. Stratton CW, Tang Y-W, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26610>
  28. Zwaveling S, van Wijk RG, Karim F. Pulmonary edema in COVID-19: explained by bradykinin? *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.038>
  29. Sepandi M, Taghdir M, Alimohamadi Y, Afrashteh S, Hosamirudsari H. Factors associated with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2020; 49:1211-21. Doi: <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3574>
  30. Gemmati D, Tisato V. Genetic hypothesis and pharmacogenetics side of renin-angiotensin-system in COVID-19. *Genes.* 2020; 11:1044. Doi: <https://doi.org/10.3390/genes11091044>
  31. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA.* 2020; 323:2427-9. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>
  32. Bunyavanich S, Grant C, Vicencio A. Racial/ethnic variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). *JAMA.* 2020; 324:1567-8. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17386>
  33. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics.* 2020; 14. Article number 40. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00290-4>
  34. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, *et al.* Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2020; 383:1522-34. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
  35. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>
  36. Cheng Y, Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PKS, *et al.* ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2005; 293:1450-1. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.12.1450-c>
  37. Yamamoto F, Yamamoto M, Muñoz-Díaz E. Blood group ABO polymorphism inhibits SARS-CoV-2 infection and affects COVID-19 progression. *Vox Sang.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/vox.13004>
  38. Franchini M, Glingani C, Del Fante C, Capuzzo M, Di Stasi V, Rastrelli G, *et al.* The protective effect of O blood type against SARS-CoV-2 infection. *Vox Sang.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/vox.13003>
  39. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27:1436-7. Doi: <https://doi.org/10.1177/2047487320922370>
  40. Boudin L, Janvier F, Bylicki O, Dutasta F. ABO blood groups are not associated with risk of acquiring the SARS-CoV-2 infection in young adults. *Haematologica.* 2020; 105:2841-3. Doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.265066>
  41. Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Mol Biol Evol.* 2018; 35:1547-9. Doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>

**Flor Helene Pujol:** Venezolana. Doctor en Ciencias mención Bioquímica e Investigador Titular Emérito del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Jefe del Laboratorio de Virología Molecular (IVIC). Premio Lorenzo Mendoza Fleury 2009 (Fundación Empresas Polar, Venezuela). Individuo de Número de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales de Caracas y Miembro de la Academia de Ciencias de América Latina. Más de 150 publicaciones científicas (ORCID ID 0000-0001-6086-6883). Tutora de 16 tesis de licenciatura o medicina, 16 de Maestría y 13 de Doctorado. Líneas de investigación: Biología molecular de virus de hepatitis y del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y ahora del SARS-CoV-2.



**José Luis Zambrano Rouvier:** Venezolano. Biólogo egresado de La Universidad del Zulia (LUZ). Maestría en Microbiología (LUZ). Doctor en Ciencias mención Microbiología del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Investigador Asociado del IVIC. Investigador del Laboratorio de Biología de Virus del Centro de Microbiología y Biología Celular (CMBC-IVIC). Docente y Coordinador Académico del Postgrado en Microbiología del Centro de Estudios Avanzados (CEA-IVIC). Tutor de trabajo y tesis de grado de licenciatura, maestría y doctorado. Jefe de la Unidad de Microscopía Electrónica y Confocal (CMBC-IVIC). Línea de investigación: Mecanismos de patogénesis viral.



**Rossana Celeste Jaspe González:** Venezolana. Licenciada en Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Doctor en Ciencias mención Microbiología e Investigador Asociado del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) desde el año 2008. Sub-coordinador académico y docente del Postgrado en Biología mención Microbiología desde el año 2012. Tutora y directora de dos tesis de Maestría. Quince publicaciones en revistas científicas y un capítulo de libro (ORCID ID: 0000-0002-4816-1378). Líneas de investigación actuales: Co-infección entre los virus de hepatitis y el virus de inmunodeficiencia humana y diversos aspectos del SARS-CoV-2.



**Carmen Luisa Loureiro Mariño:** Licenciada en Biología egresada de la Universidad Central de Venezuela (UCV). MSc en Microbiología del Centro de Estudios Avanzados del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (CEA-IVIC). Inicio de la actividad laboral en 1991 con la Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO-Australia) y el IVIC para la identificación de agentes virales como control biológico del *Bufo marinus*. Profesional asociado a la investigación del IVIC en el laboratorio de Virología Molecular en el área de hepatitis virales y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Docente del postgrado de Microbiología del IVIC. Más de 40 publicaciones científicas en revistas arbitradas. Actualmente participando en investigación y diagnóstico molecular de la infección por el SARS-CoV-2.



**Esmeralda Vizzi Alaimo:** Venezolana. PhD en Disciplinas Microbiológicas y Especialista en Microbiología (Università Degli Studi di Palermo, Italia). Investigador Asociado Titular, adscrita al Laboratorio de Biología de Virus del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) (2001-presente). Actualmente Jefe de Laboratorio y Jefe del Centro de Microbiología y Biología Celular (IVIC). Premio UNESCO-ASM Travel Award (2001). Premio Nacional al Mejor Trabajo Científico, Tecnológico y de Innovación, mención Ciencias Naturales (FONACIT 2008). Cuenta con 31 publicaciones científicas y 69 presentaciones en congresos. Conferencista, tutor de tesis de Doctorado y Maestría. Líneas de investigación: Caracterización molecular de virus responsables de gastroenteritis, marcadores de infección y susceptibilidad.



**Ferdinando Liprandi:** Nacido en Torino (Italia). Venezolano. Licenciado en Biología egresado de la Universidad Central de Venezuela (UCV). PhD en Virología (University of Reading, United Kingdom). Investigador Titular Emérito del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Premio Lorenzo Mendoza Fleury 1995 (Fundación Empresas Polar, Venezuela). Miembro de la Academia de Ciencias de América Latina (2001). Más de 100 publicaciones científicas. Tutor de 20 tesis de postgrado. Líneas de investigación: Epidemiología de virus causantes de diarrea, estructura bioquímica y antigénica de los rotavirus, epidemiología molecular del virus del dengue.



**Héctor R. Rangel:** Biólogo celular egresado de la Universidad Central de Venezuela (UCV) en pregrado y postgrado. Posdoctorado en el Lerner Research Institute de Cleveland-United States of America. Investigador Asociado Titular y docente del postgrado de Microbiología del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Jefe del Centro de Microbiología y Biología Celular (CMBC-IVIC) (2012-2019). Ha publicado 44 artículos, la mayoría de éstos en el campo del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) relativos a evolución, fitness, antivirales y resistencia a drogas antivirales (ORCID ID 0000-0001-5937-9690). Tutor de 10 tesis (4 de doctorado, 4 de maestría y 2 de pregrado). Línea de investigación: Identificación de productos naturales con potencial antiviral para el combate del VIH y en la actualidad del SARS-CoV2.

