



COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas... ¿Capacidad de adaptación? (II)

Publicado por: [Mirador Salud](#) Fecha: noviembre 22, 2020 En: [Sin categoría](#) [Sin Comentarios](#)

Viene de COVID-19, tantas preguntas, tan pocas respuestas... ¿Capacidad de adaptación? (I)

Habiendo revisado estrategias y herramientas moleculares que usan los virus para mantenerse (capacidad de adaptación) en los hospederos que ellos invaden; intentemos hacer inferencias en este sentido para el SARS-CoV-2.

En el caso del SARS-CoV-2, a partir de secuencias genómicas de cepas del virus obtenidas de pacientes [publicadas en [GISAID Global Initiative on Sharing All Influenza Data](#), un recurso internacional para compartir secuencias genómicas entre investigadores de todo el mundo], se han descrito variaciones en su genoma a lo largo de la pandemia.

Una de ellas, la variante denominada D614G, contiene una sustitución de un aminoácido (D-G: aspártico-glicina) que se traduce en un pequeño pero efectivo cambio en la proteína denominada *Spike* (espiga), que el virus utiliza [para ingresar e infectar células humanas](#). Una vez dentro de las células, la variante viral D614G parece multiplicarse más rápido en el tracto respiratorio superior, lo que pareciera traducirse en una mayor carga viral, y posiblemente debido a ello, una mayor facilidad de transmisión. Este cambio estructural en la proteína *Spike* ha resultado en su expansión a nivel mundial hasta considerarse a D614G la variante predominante actualmente. Es decir, que esta sustitución de aminoácidos ha transformado al virus en uno

aparentemente “más apto”. Los virus con la mutación D614G no parecen causar una enfermedad más grave, lo cual quiere decir que [esta variante no parece ser más patogénica](#).

La proteína *Spike* se encuentra en la superficie del virus y se utiliza para entrar a las células; [es la llave que abre la puerta de entrada al hospedero](#). La proteína *Spike* de la cepa original (D614) “usualmente se *quebra*” al intentar unirse a su receptor ACE2 natural en las células de las vías respiratorias de las personas infectadas. La versión G614 presenta una menor probabilidad de *quebrarse*, por lo cual los virus que presentan esta mutación (D614G) tienen una mayor probabilidad de ser infecciosos. Posiblemente esta mutación “compensa” la fragilidad previa de la proteína *Spike* expresada en la cepa D614 y explicaría [por qué la variante G se expandió de forma masiva en Europa y América](#). Un corolario importante de este hallazgo permite suponer que la proteína *Spike* es crucial para la entrada del virus a las células, mas no interviene en su replicación, y por lo tanto, [no lo hace más \(o menos\) letal](#). Pudiera ser, además, que la mutación G614 de la proteína *Spike*, limite la eficiencia de replicación intracelular, algo que todavía está por estudiarse.

Una segunda variante que surgió y se distribuyó muy rápidamente durante el verano europeo contiene una mutación denominada A222V (A-V: alanina-valina), que se presenta en un *background* D614G. Esta segunda mutación se encuentra en el dominio A (o NTD) de la proteína *Spike* y su posición no parece afectar directamente la unión de virus al receptor o la fusión entre las membranas. Queda por explorar si esta mutación pudiera afectar la [conformación de la proteína *Spike* o su estabilidad estructural](#).

Una tercera variante S477N (S-N: serina-asparagina), ha surgido en múltiples ocasiones durante la pandemia y de forma independiente en diversos clados (rama en la cual se agrupan los organismos descendientes de un antecesor común). La posición 477 está cercana al sitio de unión al receptor ACE2 y pareciera que la sustitución mencionada aumenta muy levemente [la afinidad del sitio de unión entre la proteína *Spike* y el receptor ACE2](#). Esto hace imprescindible monitorear de cerca esta variante y estudiarla a mayor profundidad.

La estrategia evolutiva óptima para un virus es ser infeccioso (creando más copias de sí mismo) sin aniquilar a su hospedero (sin que la población fallezca). Es notorio que en cada área geográfica donde se tomaron muestras desde el comienzo de la pandemia, el aislado inicial (antes de marzo 01) fue el que tenía la secuencia D614. Al ingresar el aislado que contenía la mutación G614, su frecuencia aumentó de inmediato y se transformó en la variante dominante local en pocas semanas (16). Algo similar ha ocurrido con la variante A222V. Es lógico entonces comprender por qué la proteína *Spike* es objetivo de muchas de las estrategias en desarrollo para vacunas y terapia.

El reto al ser el SARS-CoV-2 un patógeno emergente es enorme puesto que implica situaciones límite a nivel de la atención primaria en salud, por la urgente necesidad del desarrollo de una vacuna, y de atención secundaria, ya que es imprescindible el desarrollo de un compuesto terapéutico para tratar a los pacientes infectados. La atención terciaria podría también representar retos de prevención a fin de evitar la persistencia de la infección, o prever la recurrencia incluso de la misma cepa. Esto es especialmente importante a la luz de la existencia de múltiples casos asintomáticos en los cuales podrían seleccionarse cepas resistentes del virus, debido a la instalación de mutaciones que se escapen a la apreciación de los investigadores y [que puedan potencialmente apostarse en las poblaciones susceptibles](#). Es imprescindible que los procesos de desarrollo de vacunas y, especialmente, medicamentos tomen estos hechos en consideración para garantizar un resultado final exitoso. Preocupa y mucho que en innumerables casos de desarrollos de vacunas y medicamentos se hagan anuncios cuyo meta-mensaje implique que estas consideraciones no se están tomando en cuenta.

Para culminar este artículo quiero llamar la atención a que los expertos a nivel global han solicitado en innumerables oportunidades la implementación de la denominada *One Health* (Una Salud) como aproximación idónea para el manejo de las zoonosis: una aproximación integral (holística) a la sustentabilidad del ambiente, la salud de los animales y la salud humana, demandando por una aproximación multifactorial de los diversos sectores para mejorar la salud pública. Es posible que la aproximación “Una Salud” no sea suficiente para solventar los retos y las complejidades que las zoonosis traen consigo. Un ejemplo de ello son los mercados de animales vivos. Desde el punto de vista de la seguridad global, su cierre podría representar la prevención de la emergencia de las enfermedades zoonóticas. Pero..., las comunidades dependen de los mercados de animales para alimentación, cohesión social y productividad. El cierre de estos mercados podría significar un mayor compromiso en el monitoreo de los permisos sanitarios y las regulaciones requeridas para el negocio con animales vivos, sin contar con la potencial quiebra de muchos pequeños comerciantes. Estas [consideraciones implican que las soluciones sustentables, prácticas y seguras parecen ser las idóneas](#), especialmente si la colaboración internacional (productividad económica) apoya de forma incondicional a los sectores de salud y ambientales en vez de dejarlos solos.

Alicia Ponte-Sucre

Agradecimiento: a José Esparza y María Eugenia Grillet por la lectura crítica de este artículo y sus acertados comentarios.

Sobre la autora:

Alicia Ponte-Sucre es profesora titular e investigadora, coordinadora del Laboratorio de Fisiología Molecular de la Cátedra de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental (IME), perteneciente

a la Escuela de Medicina Luis Razetti de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), e investigadora visitante en la Universidad de Würzburg, Alemania (en alemán, Julius-Maximilians-Universität Würzburg). Es Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN). Ex-presidenta y Coordinadora del Consejo Consultivo de la Asociación Cultural Humboldt. Miembro fundador y vicepresidenta de la Junta Directiva de la Fundación Universitaria Fundadiagnóstica y está incluida en: The World Who's Who of Women, 1996, 1999; International Directory of Distinguished Leadership, 1997; Woman of the Year 1997, 2000, 2008; Outstanding People of the 20th Century, 1998; International Who's Who of Professional and Business Women, 2001, 2003; Top 100 Educators, 2008, Who's Who in Science and Engineering, 2011.