

Historia natural de los coronavirus y el desarrollo de vacunas

The natural history of coronaviruses and vaccine development

Milca Eliana Tolentino Mendoza

to319150@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-6336-7999>

Pablo Octavio-Aguilar

pablo_aguilar9900@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-4636-9773>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Recibido: 4 de febrero de 2022

Aceptado: 3 de marzo de 2022

Publicado: 5 de enero de 2023 DOI: <https://doi.org/10.29057/h.v5i1.8592>

Fondo diseñado por: kjpgarqeter / www.freepik.es

Resumen

Los coronavirus son capaces de infectar riñones, hígado, sistema nervioso central, gastrointestinal y respiratorio de todos los animales, incluido el ser humano, por lo que son patógenos de interés clínico, veterinario y económico. Estos virus tienden a mutar de manera efectiva y frecuente, lo que les confiere la capacidad de transitar entre diferentes especies y los vuelve muy contagiosos y peligrosos. Dentro de las enfermedades causadas por coronavirus y que representan una amenaza para la salud pública se encuentra el SARS (síndrome respiratorio agudo severo), el MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio) y el SARS-CoV-2 (COVID-19), así como otros que provocan enfermedades del ganado, de aves, gatos, perros y animales salvajes. Sin embargo, existen muy pocos virus descritos para la familia Coronaviridae y se calcula que hay más de 32,000 variedades no descubiertas aún, específicas de mamíferos, por lo que hay un alto potencial de infecciones. Este ensayo presenta la información actualizada y sintetizada sobre la historia, clasificación y taxonomía de los coronavirus, la relación entre la biología del virus con la infección, las mutaciones y las aplicaciones biotecnológicas para el desarrollo de vacunas.

Palabras clave: coronavirus, virología, aplicaciones biotecnológicas, vacunas

Abstract

Coronaviruses are capable of infecting the kidneys, liver, central nervous system, gastrointestinal system, and respiratory system of all animals, including humans, making them pathogens of clinical, veterinary, and economic interest. These viruses tend to mutate frequently and efficiently, giving them the ability to move between different species and making them highly contagious and dangerous. Among the diseases caused by coronaviruses that represent a threat to public health are SARS (severe acute respiratory syndrome), MERS (Middle East respiratory syndrome) and SARS-CoV-2 (COVID-19), as well as others that cause diseases of cattle, birds, cats, dogs, and wild animals. However, there are very few viruses described for the Coronaviridae family and it is estimated that there are more than 32,000 undiscovered varieties, specific to mammals, so there is a high potential for infections. This essay presents a summary of up-to-date information on the history, classification, and taxonomy of coronaviruses, the relationship between the biology of the virus and infection, their mutations, and biotechnological applications for vaccine development.

Keywords: coronavirus, virology, biotechnological applications, vaccines

Visión histórica

A través del tiempo nos hemos enfrentado con diferentes infecciones de naturaleza pandémica, algunas devastadoras por la cantidad de muertes que han provocado. Por ejemplo, en el siglo XIV con la “peste negra” o la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el siglo XX. Específicamente, los coronavirus han sido identificados como patógenos de ratas, ratones, pollos, pavos y cerdos desde el año 1931, pero su efecto sobre la salud humana se limitaba a infecciones respiratorias de vías superiores transitorias y leves.

Sin embargo, en 2003 un tipo particular de coronavirus inició la pandemia del SARS (síndrome respiratorio agudo severo) en Guangdong, China, con capacidad patogénica y letalidad elevada que afectó alrededor de 8,098 personas y causó 774 muertes en 29 países. Se cree que el huésped natural de este virus eran los macacos y de allí saltó a hurones, gatos, perros, gallinas y finalmente a humanos. Su propagación se controló en un plazo de ocho meses debido a una cuarentena eficaz y desde el 2004 solo se han notificado 17 casos (Avilés y Rafart, 2005). En 2012, la pandemia del MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) que apareció en Arabia Saudita fue causada por otro coronavirus altamente patógeno con 2,500 casos reportados en 25 países y con una letalidad del 37%, transmitiéndose por contacto estrecho entre personas. Se cree que los camellos dromedarios son el reservorio principal de este virus y que de allí saltó a las personas por contacto con excreciones nasales del animal. El brote se controló siguiendo medidas de seguridad sanitaria (Mayo-Montero et al., 2015). Recientemente, en 2019, apareció el brote de SARS-CoV-2 en Wuhan, China, un coronavirus aún más virulento que en tan solo tres meses infectó al menos a 114 países. Se transmite de persona a persona y su reservorio natural son los murciélagos, aunque hay otros animales intermediarios como el pangolín, asimismo, se han observado infecciones casuales de perros, gatos y hasta animales de zoológicos como tigres y leones. En un principio, la Organización Mundial de la Salud informó sobre 41 pacientes con “neumonía atípica grave” la mayoría de ellos relacionados con el mercado de comida de mariscos y animales exóticos, a la fecha existen más de tres millones de pacientes afectados.

Las pandemias a través de la historia

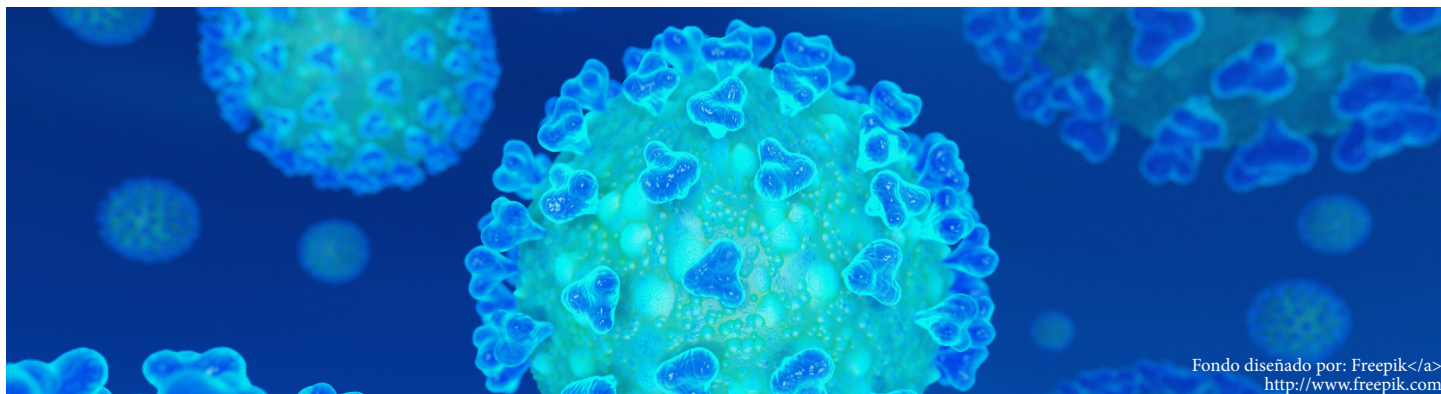
Elaborado a partir de Galeana (2020)

Pandemia	Siglo/Año	Número de muertes
Peste Antonina	165-180	5-10 M
Plaga de Justiniano	541-542	30-50 M
Epidemia de viruela japonesa	735-737	1 M
Peste negra (peste bubónica)	1347-1352	75-200 M
Viruela	1520-1980	56 M
Plagas del siglo VXII	1600	3 M
Fiebre amarilla	Finales S. XVIII	100-150 K
Brote de cólera	1817-1924	1 M
Tercera pandemia de peste	1855	12 M
Gripe Rusa	1889-1890	1 M
Gripe española	1918-1919	50-100 M
Gripe asiática	1957-1958	1.1 M
Gripe de Hong Kong	1968-1969	1 M
VIH-SIDA	1981-presente	25-35 M
SARS	2002-2003	774
Gripe porcina	2009-2010	200 K
Tuberculosis	2012	1.2 M
ÉBOLA	2014-2016	11.3 K
MERS	2015-presente	850
Coronavirus (COVID-19)	2019-presente	5.96 M

M= Millones, K= Miles

Clasificación

La clasificación actual de los coronavirus reconoce 39 especies en 27 subgéneros, cuatro géneros y dos subfamilias pertenecientes a la familia Coronaviridae, suborden Cornidovirineae, orden Nidovirales y reino Riboviria. El género *alphacoronavirus* y *betacoronavirus* se originan en murciélagos e infectan solo a mamíferos; *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus* han evolucionado a partir de aves, pero tienen la capacidad de infectar mamíferos. Tanto *alphacoronavirus* como *betacoronavirus* causan enfermedades respiratorias en seres humanos y gastrointestinales en otros animales (Cui et al., 2019).



Fondo diseñado por: Freepik
<http://www.freepik.com>

De acuerdo con los trabajos realizados por el Coronaviride Study Group (CSG) un grupo de trabajo del International Committee of Taxonomy of Viruses (ICTV), el SARS-CoV-2 se agrupa filogenéticamente con el virus SARS, en un clado separado de SARS-CoV y MERS-CoV. Estos tienen procedencias diferentes en cuanto a reservorios (los primeros en murciélagos, los segundos en otros animales) y en cuanto a manifestaciones clínicas.

Análisis filogenéticos indican que los virus SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E (coronavirus previamente conocidos en humanos, causantes de infecciones respiratorias leves) tuvieron origen en murciélagos y los virus HCoV-OC43 y HKU1 se originaron en roedores, estos últimos se relacionan con gripas estacionales de leves a severas.

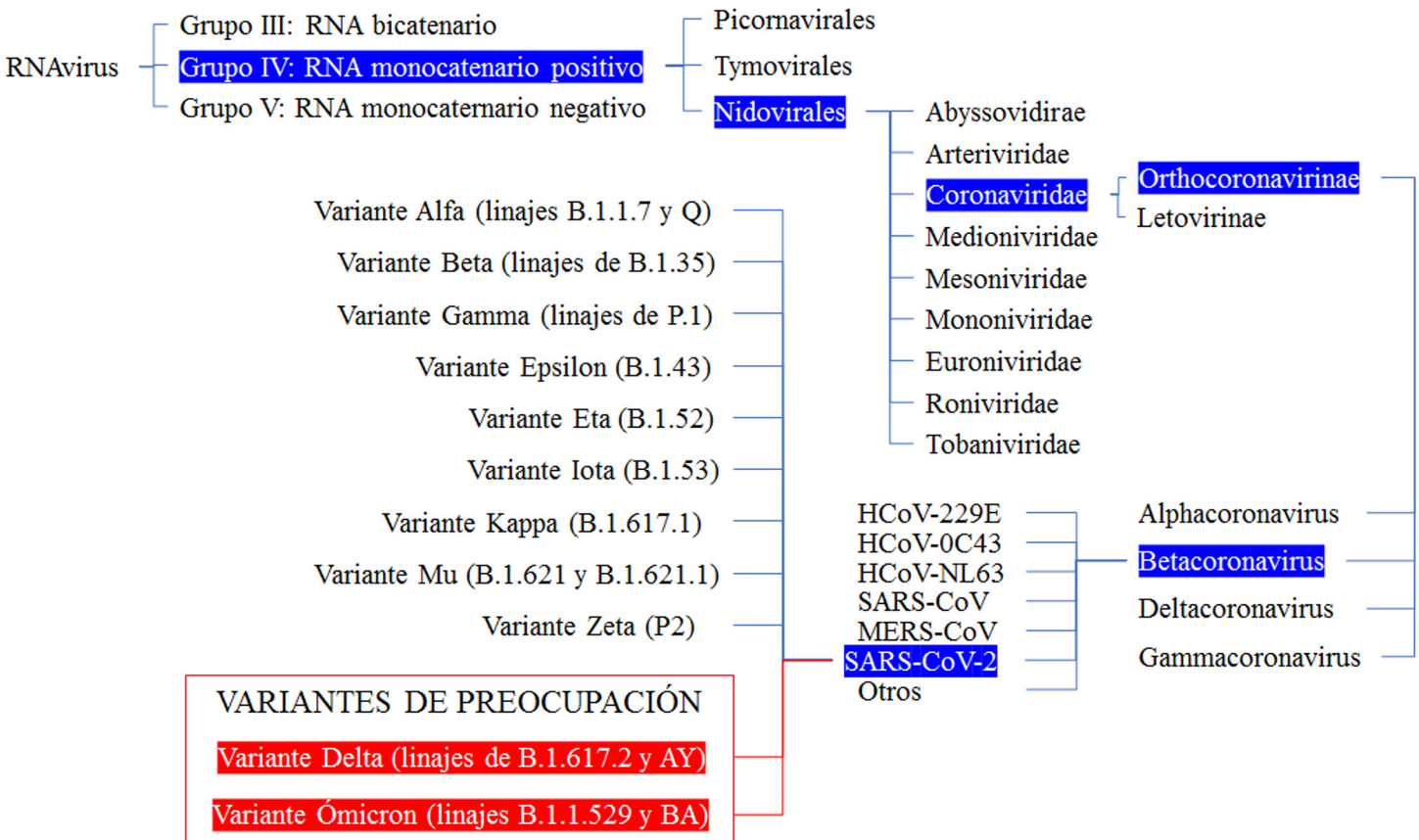
No hay que confundir a los géneros *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, etc; con las variantes o linajes identificados del SARS-CoV-2 que generan la enfermedad COVID-19. Las nuevas variantes reciben nombres de letras del alfabeto griego; por ejemplo, la variante del Reino Unido como alfa, la variante de Sudáfrica beta, la variante de Brasil gamma, variante de la India delta y la variante ómicron que se desarrolló simultáneamente en varios países. Además, hay seis variantes de interés de casos locales o detectados en varios países denominadas Eta, Theta, Iota, Kappa, Epsilon y Zeta (OMS, 2021).

Nombrar una enfermedad tiene por objetivo facilitar las acciones y toma de decisiones sobre prevención, propagación, transmisibilidad, gravedad y tratamiento de estas. Para saber si la variante es “preocupante”, “de interés” o “bajo vigilancia” la OMS ha definido varios criterios para clasificarlas tras una evaluación comparativa que se asocia a uno o más mutaciones.

Estructura y función del virus

El material genético de los coronavirus es de tipo RNA monocatenario positivo, es decir la información del virus tiene una estructura análoga a los propios mensajeros de una célula receptora. Alrededor de la superficie viral se observan estructuras similares a puntas que semejan una corona, de ahí el nombre coronavirus. Estas puntas corresponden a variantes específicas de la proteína S (spike, pico o espiga) que regula la entrada y fusión del virus con los receptores de las células hospederas. Cuando una proteína viral se une a un receptor específico de una célula diferenciada se dice que tiene un tropismo específico, por eso algunos virus solo pueden infectar hígado (Hepatitis C), intestino (citomegalovirus) o sistema nervioso (rabia).

El tropismo de los coronavirus es hacia el receptor de angiotensina II en las membranas de células epiteliales



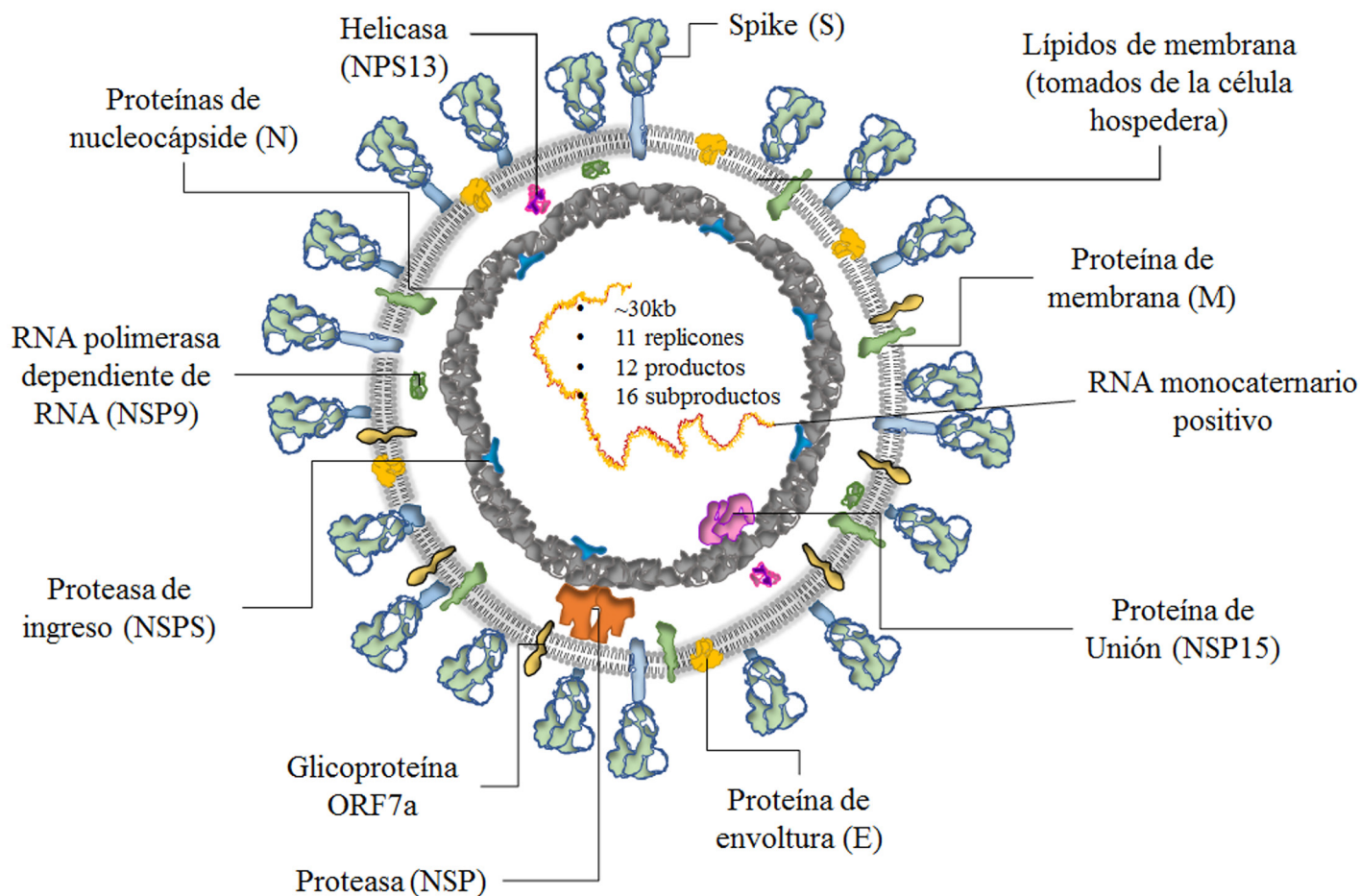
del aparato respiratorio y gastrointestinal. Por ello las enfermedades que producen son básicamente respiratorias y gastrointestinales, pero también se han visto coronavirus involucrados en hepatitis, peritonitis, nefritis, pancreatitis, parotiditis, adenitis, infecciones neurológicas y problemas inmunológicos, ya que este tipo de células también tienen el receptor. Además, los coronavirus tienen glicoproteínas en su superficie, denominadas “M”, que les permiten interacciones con lípidos de las membranas de las células hospedadoras y les da forma y curvatura. También tienen proteínas de envoltura (E) que utilizan para el ensamblaje de los viriones en el retículo endoplásmico y su posterior liberación en forma de vacuolas lipídicas que facilitan la fusión de membranas y la infección de células vecinas. Finalmente, los coronavirus tienen proteínas de nucleocápside (N) que les sirven para empaquetar el genoma viral. Además, este grupo tiene una RNA polimerasa dependiente de RNA que le permite hacer copias de su material genético para ensamblar nuevas partículas virales. Por lo tanto, solo se requieren muy pocos replicones (unidades de información replicantes) para generar un virus (Vásquez-Moctezuma, 2021). Es tanta la simplicidad del material genético viral que solo se necesita un único promotor denominado TRS-L y posteriores procesos en cascada que se van generando transcritos de forma escalonada, dependiendo del momento en que se encuentra la

infección. De esta forma, los aproximadamente 30,000 nucleótidos del virus generan hasta 16 subproductos necesarios para ensamblar los viriones dentro de la célula huésped.

Para que ocurra la infección, el virus debe acoplar su proteína Spike al receptor de angiotensina (ECAA2). Posteriormente se “ancla” y activa gracias a otro receptor denominado proteasa transmembranal tipo 2 (TMPRSS), solo así se pueden fusionar las membranas del virus y de la célula hospedadora, dejando entrar solo la nucleocápside con el material genético viral, que al ser liberado empieza inmediatamente su traducción usando los ribosomas de la propia célula.

La proteína sintetizada es una macromolécula que deberá ser cortada por proteólisis en pequeños fragmentos. Estos péptidos, forman a su vez pequeñas proteínas que generarán múltiples copias del genoma original, además de sintetizar mensajeros más pequeños con información necesaria para ensamblar al virus. En este punto el virus se encuentra activamente generando proteínas virales, mensajeros y copias de su RNA.

La mayoría de las proteínas virales sintetizadas se acoplan al sistema de membranas de la propia célula en el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, donde se



Estructura molecular del SARS-CoV-2. Elaboración: Pablo Octavio Aguilar.

ensamblará el virión, así la nucleocápside será rodeada de una mezcla de membranas propias de la célula hospedera y proteínas virales (Cevik, 2020).

Los virus recubiertos de membrana son secretados, por lo que no “revientan” ni “matan” (lisis o fase lítica viral) a la célula portadora, la cual puede seguir generando millones de partículas virales antes de que el propio sistema inmune termine por eliminarla para acabar con la infección. Sin embargo, esta liberación prolongada genera una reacción exagerada y también prolongada, en que las células encargadas de eliminar a la portadora infectada (Linfocitos CD-8 y células NK) matan indiscriminadamente a varias células adyacentes generando una inflamación persistente, lo que se conoce como “cascada de citocinas”.

Ahora bien, lo que pasa en los pacientes al contraer esta infección es que el virus accede al tracto respiratorio a través de las mucosas nasales, orofaríngea y laríngea, va hacia los pulmones e incluso llega a la sangre y ataca todos los órganos que tengan un receptor ECA2, que incluye a las células del cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones (células alveolares), hígado, intestinos, riñones y testículos, produciendo una respuesta inflamatoria sistémica, la reducción de la presión arterial, un daño pulmonar agudo, la disminución del funcionamiento de uno o más órganos e incluso la muerte (Oliva-Marín, 2020).

Mutaciones y variantes del coronavirus

A medida que ocurren los contagios se van dando errores en el copiado del virus, es decir, mutaciones (sustituciones, deleciones o inserciones) en la secuencia de nucleótidos del genoma. La mutación puede ser beneficiosa, perjudicial o indiferente para el virus; si es beneficiosa aumenta la infectividad, virulencia y capacidad de evadir la respuesta inmune, provocando más contagios, infección más grave y letal, ineficiencia de vacunas y tratamientos. Esta tasa de mutación es hasta tres veces más frecuente en los virus con RNA, como todos los coronavirus; que en los de DNA.

El gen para la proteína S es el sitio donde ocurren la mayoría de las mutaciones de interés epidemiológico y clínico como las variantes D614G, alfa y ómicron. Desde marzo de 2020, las variantes de SARS-CoV-2 que tienen la sustitución D614G de la proteína S, son la forma dominante del virus en todo el mundo, el que se expandió rápidamente en distintas regiones y en pocos meses, pues la mutación D614G interactúa de forma más eficientemente con el receptor ECA2. Hoy sabemos que la variante de Reino Unido presenta nueve cambios (deleciones y sustituciones) de la proteína S en comparación a la secuencia original, la variante de Sudáfrica 10 cambios, la variante de Brasil 12 cambios

Criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud para clasificar a las variantes de un virus

VOC VARIANTES PREOCUPANTES	VOI VARIANTES DE INTERÉS	VUM VARIANTES BAJO VIGILANCIA
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la enfermedad • Aumento en la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad • Disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública, de los medios de diagnóstico, vacunas o tratamientos disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios genómicos que afectan la transmisibilidad del virus, gravedad de la enfermedad y capacidad de escapar a la acción del sistema inmunitario • Transmisión significativa causando varios conglomerados de la enfermedad en distintos países • Prevalencia relativa creciente y ocasionando números cada vez mayores de casos con el tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier cambio en el genoma del virus que afecte sus características y que indique riesgos en el futuro • Cambios en la forma viral o en las características epidemiológicas • Se recomienda dar seguimiento y continuar hasta que no se disponga de más información

y la variante de la India 13 mutaciones de las cuales tres están presentes en la proteína S. La variante ómicron cuenta con 37 mutaciones de Spike, de las cuales 23 son clasificadas en variantes de interés y 14 son nuevas aún no descritas. Las variantes pueden surgir por escasas medidas de prevención, lo que lleva a provocar mutaciones espontáneas con mejor capacidad de propagación o por la presión selectiva ejercida por el tratamiento con antivirales, anticuerpos monoclonales, plasma de convalecientes o por persistencia en el organismo como ocurre en pacientes inmunocomprometidos con larga evolución de la enfermedad (Cevik *et al.*, 2020).

Vacunas

La proteína S es un factor clave para la elaboración de vacunas contra COVID-19, ya que esta estructura se encuentra expuesta por lo que induce una fuerte respuesta inmune. Además, su “opsonización” (recubrimiento por anticuerpos específicos IgG) bloquea la posibilidad de unión con el receptor ECA2.

Las principales vacunas que se están aplicando actualmente utilizan diferentes vías para inducir una respuesta inmune y celular. Por ejemplo, Oxford-Astra Zeneca, Johnson & Johnson y Cansino se basan en incorporar material genético del SARS-CoV-2 a otro virus (adenovirus) no patógeno que porta la información para sintetizar la

proteína S; Pfizer/BioNTech y Moderna, incorporan una copia del material genético parcial del virus (solo el RNA mensajero para la proteína S) del SARS-CoV-2 envuelto en un vehículo llamado nanopartícula. La vacuna Sinovac inyecta un virus inactivado por medio de procesos físicos y químicos. En todos los casos el objetivo principal es exponer a la proteína S para que el sistema inmune desarrolle anticuerpos para atacar al intruso (Du *et al.*, 2009).

Existen infinidad de mitos sobre las vacunas que deben ser eliminados. Por ejemplo, se dice que las vacunas con adenovirus “pegan más fuerte”, lo cual puede ser parcialmente cierto dado que existe la posibilidad de que el sistema inmune reaccione no solo contra la proteína S del SARS-CoV-2 sino contra las propias moléculas del vector, pero esto puede no pasar. En cuanto a las vacunas con RNA, se ha especulado sobre que la nanopartícula transportadora que se usó fue grafeno (una superestructura de carbono con alta capacidad de compresión) o que el material genético viral se une al DNA de la célula hospedera “mutándonos”. Ambas afirmaciones son equivocadas ya que se requiere un transportador lipídico (nunca grafeno) análogo a la membrana (una gota de grasa sería una mejor analogía) para introducir el material. Además, el material que se introduce es RNA mensajero, por lo que no puede unirse o mutar el DNA de la célula hospedera, para ello se requeriría de una retrotranscriptasa que muy pocos virus poseen.



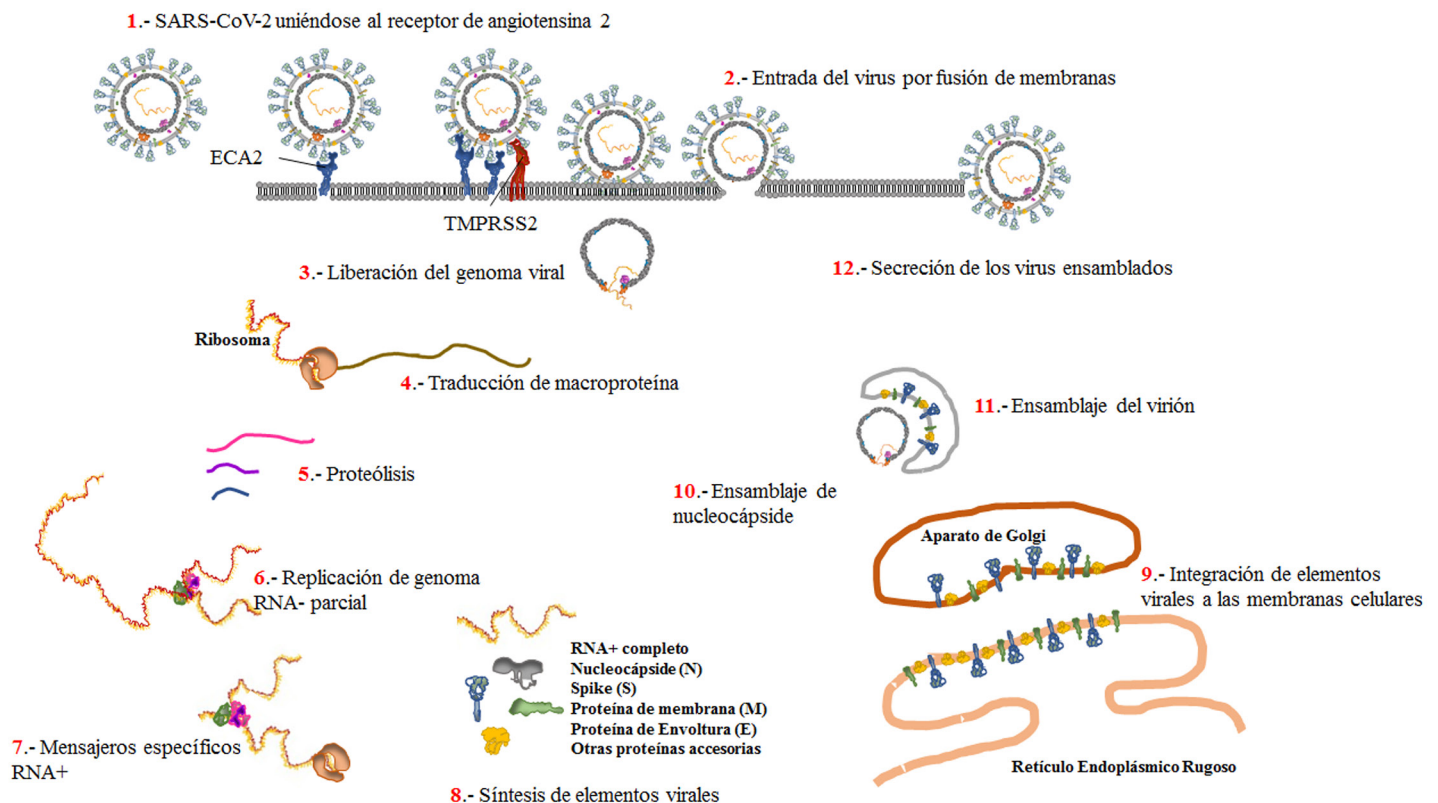
Inmunidad y reacción cruzada frente a SARS-CoV-2

Existen evidencias sobre el efecto inmuno-protector frente al SARS-CoV-2 que produce una infección previa por otros coronavirus. Esto podría explicar por qué algunas personas son menos susceptibles a esta infección, todo radica en el papel de las células T de memoria y su respuesta reactiva ante SARS-CoV-2 a partir de anticuerpos contra otros coronavirus causantes del resfriado común. Por ejemplo, un estudio expone que de 31 personas recuperadas de COVID-19 se detectaron linfocitos T CD4 en el 100% (células de memoria) y CD8 en el 70% (células activadas), lo más interesante es que en otras personas completamente sanas también se activaron el 50% y 20% respectivamente de estos grupos celulares. Esto quiere decir que estas células respondieron de forma cruzada frente al SARS-CoV-2 dado que ya habían sido generadas previamente por algún otro coronavirus. Otro estudio afirma que de 800 personas que padecieron resfriados asociables al grupo, solo 17 dieron positivo a COVID-19. En ellos se observó que la respuesta inmunitaria frente al virus también incluyó el estímulo de células T auxiliares CD-4. Esta reactividad cruzada nuevamente se puede asociar a una pequeña sección de la proteína Spike, similar para todos los virus del grupo. El estudio demostró que las células T reactivas a ese segmento de la proteína fueron capaces de ofrecer una respuesta inmune rápida a la infección por SARS-CoV-2 y en personas que recibieron la primera dosis de vacuna,

la inmunidad de reacción cruzada tuvo una respuesta similar a la que se presenta cuando se ha tenido un contacto anterior con el virus. Sin embargo, la reactividad cruzada frente a los coronavirus disminuye con la edad, por lo que las personas mayores son más susceptibles al COVID grave por tener menos cantidad de linfocitos T de memoria (Du *et al.*, 2009). La mayor importancia de este fenómeno de reacción cruzada radica en que las variantes omicrón y cualquier otra que pueda surgir en un futuro, reaccionarían de igual manera ante la memoria inmunológica generada por las vacunas.

Vías alternativas de vacunación

La vía más aceptada prácticamente por todas las vacunas es la inyección intramuscular, sin embargo, algunas de ellas necesitan una segunda dosis para proporcionar la respuesta adecuada, también se ve la posibilidad de añadir un adyuvante para mejorar la respuesta inmune como se está ensayando en la vacuna de Novavax. Otra alternativa es la vacunación intranasal como vía eficiente para controlar el virus en vías respiratorias y por lo tanto su capacidad de infección a otras personas (Oliva-Marín, 2020). Se prevé el desarrollo de una vacuna de virus completos como una versión más amplia frente a las vacunas de subunidades, la creación de vectores virales que contiene la proteína S del SARS-CoV-2, y la elaboración de una vacuna universal contra todos los coronavirus en base a la subunidad 1 de la proteína S.



Referencias

- Avilés, F. y Rafart, J. (2005). Síndrome respiratorio agudo grave: primera pandemia del siglo XXI. *Anales De Pediatría*, 62 (1), 6-11.
- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J. y Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, 371, m3862. DOI: 10.1136/bmj.m3862
- Cui, J., Li, F. y Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17 (3), 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B-J. y Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 7, 226-236. DOI: 10.1038/nrmicro2090
- Galeana, P. (2020). Las epidemias a lo largo de la historia. *Antropología Americana*, 5(10), 13-45. <https://revistasipgh.org/index.php/anam/article/view/844/1218>
- Mayo-Montero, M., Cique-Moya, A., Cascante-Burgos, J. y Méndez-Montesinos, R. (2015). Prevención y control de la infección ante sujetos sospechosos de infección por el nuevo coronavirus MERS-CoV en Unidades militares. *Sanidad Militar* 2015, 71 (3), 196-200. DOI: 10.4321/S1887-85712015000300007
- Murillo-Godínez G. (2021). Breve historia de las epidemias y pandemias infecciosas. *Medicina Interna de México*, 37(6): 1045-1051. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i6.4401>
- Oliva-Marín, J. E. (2020). SARS-CoV-2 origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*, 3 (2), 79-86. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2021). Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. Fecha de consulta: 08 de diciembre del 2021. <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Vásquez- Moctezuma, I. (2021). La glucoproteína spike. *Revista Mexicana de Mastología*, 11(1), 18-21. <https://dx.doi.org/10.35366/99276>