

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRI-  
CAS**

**VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**Mutaciones genéticas y diferencias estructurales del virus  
SARS-CoV-1 en comparación con SARS-CoV-2, para encauzar  
información científica disponible a julio 2021, como base para  
futuras investigaciones en tratamientos farmacológicos para la  
COVID-19**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO EN LICENCIATURA DE FARMACIA**

**MARÍA LAURA VARGAS GÓMEZ**

**LIC.JESÚS ALBERTO GARRO UMAÑA**

**SEDE ARANJUEZ**

**DICIEMBRE, 2021**

## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios, por permitirme cumplir este gran sueño, por siempre darme la fortaleza de salir adelante y nunca darme por vencida. Por darme la salud y ser mi guía en este camino.

A mi mamá, por apoyarme desde el día uno, por siempre creer en este sueño, gracias por darme esta oportunidad de tener una excelente educación y enseñarme a ser una buena persona.

A mi papá, quien a pesar de la distancia, siempre está a mi lado. Gracias por creer en mí, por hacerme entender que nunca hay que rendirse. Sabes que te llevo en mi corazón, en cada paso que doy.

A mis hermanos, Daniel, Andrés y María José, les agradezco cada motivación que me dieron durante la carrera, por tanto amor y risas, que me motivaron a salir adelante. Sin ustedes, mi vida no sería lo mismo.

A mí querida sobrina Lucía, gracias por ser mi motivación, por llegar a mi vida y ser mi luz. Por darme ese amor, tan inexplicable y esas ganas de seguir adelante.

A Nene, por estar a mi lado en las noches de estudio, por escucharme y darme los mejores consejos. Gracias por ser una segunda mamá en mi vida y por estar presente en cada uno de mis logros. A Bebo, que sé que desde el cielo, está muy orgulloso de verme crecer y cumplir mis sueños; dejaste una marca muy importante en mi vida.

A Erwin, le agradezco por darme tanta paz, amor y tranquilidad en este proceso, por siempre decirme que todo va a salir bien. Por madrugar conmigo para recibir las clases y apoyarme en este proceso. Por no dejarme darme por vencida.

A Paula, por ser la mejor colega en este proceso. Por estar en cada paso de la carrera, por todas las noches de estudio y risas en la U. Gracias por estar en los momentos buenos y malos, por ser una amiga incondicional.

A Pablo, Majó y Joss, por hacer que este proceso fuera divertido, gracias por toda la ayuda que me dieron.

Al Dr. Sancho, por ayudarme a que esto fuera posible, gracias por escucharme y ayudarme a crecer como profesional.

A mi tutor Jesús, gracias por su paciencia y por los conocimientos brindados para la realización del trabajo. Su guía fue fundamental en este proceso y sus aportes fueron muy valiosos para mí.

Para finalizar, deseo agradecerles a todas las personas que fueron parte de este proceso, que me ayudaron y me apoyaron cuando más lo necesitaba.

*Dedicatoria*

*Le dedico esta tesis, primeramente, a Dios. Seguidamente, a mi mamá y papá, los cuales han sido mi motor en este sueño, quienes desde el día uno, me apoyaron y nunca dejaron de creer en mí. Este gran logro se los dedico a ustedes, gracias por darme las herramientas para cumplir esta meta y por su apoyo, que ha sido fundamental en este proceso.*

*Los amo con todo mi corazón.*

*“Siempre para adelante”*

## Contenido

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>Planteamiento del problema</b> .....	11
<b>Objetivos</b> .....	15
Objetivo general .....	15
Objetivos específicos.....	15
<b>Antecedentes</b> .....	17
Contexto histórico .....	17
Antecedentes nacionales .....	21
Antecedentes internacionales .....	23
<b>CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL</b> .....	26
<b>Contexto histórico del SARS CoV-19</b> .....	26
<b>Generalidades de los virus</b> .....	30
Partes de los virus.....	33
Simetría de los virus .....	35
Proteína viral .....	38
Envoltura lipídica viral.....	39
Ácido nucleico viral .....	39
Glicoproteínas virales.....	40
<b>Clasificación taxonómica (ICTV)</b> .....	41
<b>Virus ARN</b> .....	42
Características de los virus ARN .....	42
Familias de virus que contienen ARN .....	43
<b>Virus ADN</b> .....	48
Características de los virus ADN .....	48
Familias de virus que contienen ADN .....	49
<b>Mecanismos de transmisión viral</b> .....	52
<b>Mutaciones</b> .....	53
<b>Replicación de los virus</b> .....	56
Ciclo lítico:.....	57
Ciclo lísogénico:.....	57
Etapas generales en el ciclo de replicación viral.....	58

<b>Epidemiología</b> .....	60
<b>Generalidades de la familia de los coronavirus</b> .....	62
Características de los coronavirus .....	62
Tipos de coronavirus .....	65
<b>Farmacología antiviral</b> .....	69
<b>Alternativas de prevención antiviral, mediante inmunoglobulinas específicas</b> .....	74
<b>Aspectos funcionales y aplicaciones de los interferones en los virus</b> .....	75
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....	78
<b>Modelos para la investigación</b> .....	78
Resivisión bibliográfica .....	79
Tipo de diseño.....	79
Estrategia de búsqueda y recuperación de estudios primarios.....	80
Fuentes de información.....	81
Bases de datos consultadas .....	81
Muestras de la investigación.....	81
Términos de búsqueda .....	82
Criterios de inclusión y exclusión.....	82
Cuadro metodológico de categorías de análisis .....	83
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	85
<b>Componentes virales de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2</b> .....	85
<b>Virus SARS CoV-1</b> .....	86
Gen de la replicasa .....	86
Proteínas estructurales.....	86
Proteínas accesorias.....	91
Receptor del virus.....	92
Genes específicos de grupo .....	94
<b>Virus SARS CoV-2</b> .....	95
Organización genómica.....	95
Proteínas que tienen como función la entrada del huésped.....	96
Proteínas del SARS-CoV-2 dedicadas a la traducción y replicación de virus .....	97
Proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped ...	99
Receptores del SARS CoV-2 .....	105

<b>Procesos de mutación genética que inciden en la existencia de las principales variantes de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.</b> .....	106
<b>Principales variantes del SARS CoV-1</b> .....	106
Variante HSR1 .....	107
Principales variantes del SARS CoV-2.....	107
Mutación Spike-Pico D614G .....	111
<b>Evolución estructural y de mutación genética de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 y su incidencia en la investigación farmacológica</b> .....	114
Replicación del SARS CoV-1 .....	114
Replicación del SARS CoV-2.....	115
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	119
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	130
Conclusiones .....	130
Recomendaciones .....	133
<b>REFERENCIAS</b> .....	134
<b>ANEXOS</b> .....	144

## Índice de tablas

Tabla 1. Hitos en la historia del conocimiento sobre los virus.....	18
Tabla 2. Propiedades importantes de los coronavirus .....	62
Tabla 3. Modelo PICO+ para el planteamiento de los parámetros de la revisión bibliográfica.....	78
Tabla 4. Categorías de análisis .....	83
Tabla 5. Linaje completo del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.....	84
Tabla 6. Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que intervienen la transcripción y traducción del material genético viral .....	97
Tabla 7. (Continuación) Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que intervienen la transcripción y traducción del material genético viral.....	98
Tabla 8. Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped.....	101
Tabla 9. (Continuación) Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped .....	101
Tabla 10. (Continuación) Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped.....	102
Tabla 11. Resumen de tipos de proteínas del SARS-CoV-2 .....	103
Tabla 12. Resumen de las principales mutaciones del SARS-CoV-2, variantes y ubicación de su identificación.....	102
Tabla 13. Comparación de características del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.....	119
Tabla 14. Comparación de la presencia de algunas proteínas en SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. ....	122
Tabla 15. Mutaciones compartidas presentes en las variantes del SARS-CoV-2 .....	124
Tabla 16. Artículos seleccionados de la base de datos PubMed .....	142
Tabla 17. Artículos seleccionados de la base de datos Medline.....	143
Tabla 18. Artículos descartados de la base de datos PubMed.....	144
Tabla 19. Artículos descartados de la base de datos Medline .....	149

## Índice de figuras

Figura 1. Ubicación histórica de las principales pandemias en la historia de la humanidad	17
Figura 2. Línea cronológica del conocimiento sobre los coronavirus	20
Figura 3. Número de casos confirmados de COVID-19, en Costa Rica al 31 de julio del 2021	22
Figura 4. Tipos de virus	31
Figura 5. Estructura de los virus	34
Figura 6. Simetría de los virus	34
Figura 7. Simetría binaria de los virus	36
Figura 8. Virus de nucleocápside desnuda y envuelta	36
Figura 9. Esquema de dos tipos básicos de viriones, virus con cápside desnudo y virus con envoltura	37
Figura 10. Estructura de un virus de ARN, coronavirus	42
Figura 11. Familias de virus de ARN	47
Figura 12. Ejemplo de un virus ADN: papilomavirus	48
Figura 13. Estructuras de diversos virus de ADN	51
Figura 14. Comparación del tamaño de diversos virus con otros microbios	51
Figura 15. Fases del ciclo lisogénico	57
Tabla 16. Etapas generales del ciclo de replicación viral	59
Tabla 17. Coronavirus humano OC43, espigas grandes y ampliamente espaciadas que forman una corona alrededor del virión	63
Tabla 18. Organización genómica de los coronavirus	64
Tabla 19. Visualización artística de la estructura del coronavirus SARS-CoV-2	65
Tabla 20. Organización genómica de los coronavirus	67
Tabla 21. Esquema general de la acción antiviral	71
Tabla 22. Estructura de la proteína N del SARS-CoV	87
Tabla 23. Arquitectura del genoma del SARS-CoV-2	104
Tabla 24. Estructura del genoma del SARS-CoV-2	104
Tabla 25. Visualización de las mutaciones en la glicoproteína Spike	149

**Resumen**

El SARS CoV-2, es un virus nuevo, detectado por primera vez en el 2019, que representa un alto impacto en distintos ámbitos, principalmente en la salud. Por lo tanto, se desarrolló la siguiente pregunta para la investigación: ¿Cuáles son las mutaciones genéticas y diferencias estructurales del virus SARS-CoV-1 en comparación con SARS-CoV-2, para encauzar información científica disponible a julio 2021 como base para futuras investigaciones en tratamientos farmacológicos para la CO-VID-19?. El objetivo general, corresponde a un análisis de las mutaciones genéticas y diferencias estructurales del virus SARS-CoV-1 en comparación con SARS-CoV-2, para encauzar información científica disponible a julio 2021 como base para futuras investigaciones en tratamientos farmacológicos para la COVID-19. El trabajo, se realizó mediante una revisión bibliográfica, realizando un criterio de selección mediante diversos filtros, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión, en dos bases de datos. Al realizar una comparación en la estructura de los virus, se logra concluir que la similitud genómica del SARS CoV-1 y SARS COV-2, corresponde a un 79%. Así mismo, si una variante tiene una o más mutaciones en el pico, aumentan la transmisibilidad, pueden competir rápidamente y reemplazar otras variantes circulantes. Por lo tanto, se recomienda a los profesionales y futuros profesionales del área de salud, continuar con el estudio y recolectar información, tomando en cuenta las constantes actualizaciones del SARS CoV-2.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

La enfermedad forma parte de la historia de la humanidad de manera intrínseca, desde que el ser humano empezó a organizarse en sociedad y a crear núcleos de personas que convivían juntos en un mismo espacio territorial, las enfermedades contagiosas tomaron un especial protagonismo. A medida que la población mundial fue creciendo, cuando una enfermedad se extendía y afectaba a varias regiones del planeta, convirtiéndose en una amenaza para la población, se empezaron a documentar las primeras pandemias. Estas pandemias en ocasiones transformaron las sociedades en las que aparecieron y han cambiado o influido decisivamente en el curso de la historia. (Huguet, 2020)

La disciplina médica de las enfermedades infecciosas es destacable en logros extraordinarios con un impacto importante en la humanidad. El diagnóstico, la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades infecciosas han alterado nuestra sociedad, proporcionando beneficios sociales, económicos y políticos. Aun así, las enfermedades infecciosas siguen siendo la segunda causa de muerte y la primera causa de años perdidos ajustados a discapacidad a nivel mundial, y la tercera causa de muerte en muchos países desarrollados. (García, 2008)

La prolongación de la vida, así como el avance en su calidad, se ha visto en aumento durante las últimas décadas debido a este control en las enfermedades infecciosas. Esto se ha logrado en buena parte, gracias al progreso de la investigación biomédica, generando una sumatoria de nuevo conocimiento. La capacidad de adaptación a nuevos nichos ecológicos de los microorganismos otorgada por la plasticidad intrínseca de sus genomas de adquirir nuevas propiedades eventualmente perjudiciales para el ser humano, es un riesgo constante. (Oryan y Farfán, 2014)

En el año 2019, se dio una nueva pandemia por el coronavirus o SARS-CoV-2 el cual es el causante de la COVID-19, se presenta en la ciudad de Wuhan, China. Se detectó el 31 de diciembre del 2019, con una serie de casos de neumonía de etiología desconocida. Este es identificado por primera vez el 7 de enero de 2020 como un virus ARN perteneciente a la familia *Coronaviridae*, con una fuerte asociación con uno de los mercados húmedos más

importantes de la ciudad (Huanan Seafood Wholesale Market), ya que la mayor parte de las personas afectadas habían visitado el mismo un mes antes. (Solano, Solano y Gamboa, 2021)

No se conoce con certeza la fuente del virus, pero se le ha visto relacionado con animales salvajes como el murciélago y el pangolín, donde el virus aislado en estos posee un 99% de similitud con el nuevo coronavirus. Este tema es de gran relevancia, ya que la capacidad de propagación ha sido rápida a través de los continentes causando un gran impacto mayormente en Asia, Europa y el continente americano, llegando a ser la primera pandemia declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) causada por un coronavirus. Su rápida propagación se debe a la fácil transmisión del virus por fluidos respiratorios y contacto con personas que muestran síntomas respiratorios. (Solano, Solano y Gamboa, 2021)

El virus causante de los primeros nueve casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China) fue aislado y secuenciado en el 2020 por cinco laboratorios independientes de China. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género Betacoronavirus, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus del SARS (79%) y el virus del MERS (50%). Esta diferencia con el SARS-CoV-1 se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno designado como SARS-CoV-2 como un nuevo miembro del género Betacoronavirus. (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2021)

La aparición de mutaciones es un evento natural y esperado dentro del proceso de evolución de los virus. Desde la caracterización genómica inicial del SARS-CoV-2, este virus se ha dividido en diferentes grupos genéticos. En donde algunas mutaciones específicas definen los grupos genéticos virales (también denominados linajes) que circulan actualmente a nivel global. Por diversos procesos de microevolución y presiones de selección, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales, generando diferencias al interior de cada grupo genético, denominadas variantes. Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2, hasta el 21 de julio de 2021, se han compartido, a nivel mundial, más de 2.438.680 secuencias genómicas completas a través de bases de datos de acceso público. (Organización Panamericana de la Salud, 2021)

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 21 de julio 2021, fueron notificados 191.281.182 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global,

incluyendo 4.112.538 defunciones, de los cuales 39% de los casos y 48% de las defunciones fueron aportadas por la región de las Américas. Argentina, Aruba, Brasil, Canadá, Chile, Costa Rica, los Estados Unidos de América, Guayana Francesa, Guadalupe, Martinica, México, y Puerto Rico han detectado las variantes alfa, beta, gamma y delta. (Organización Panamericana de la Salud, 2021)

Entre los pueblos indígenas de 18 países de las Américas, se notificaron 617.326 casos, incluyendo 14.646 defunciones. Un total de 24 países y territorios notificaron 6.681 casos confirmados acumulados de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (SIM-P) que coincide cronológicamente con la COVID-19, incluidas 135 defunciones. (Organización Panamericana de la Salud, 2021)

Este virus ha provocado una crisis humanitaria de enormes proporciones y un desastre económico sin comparación, al presentar millones de personas contagiadas y cientos de miles fallecidas. El planeta se ha frenado en seco, con innumerables empresas cerradas, fronteras interrumpidas, precios de las acciones en caída libre, asalariados cesantes, informales sin ingresos y minorías étnicas estigmatizadas. Los frágiles sistemas públicos de salud, las viviendas sociales estrechas y el preocupante deterioro medioambiental hacen que la pandemia y el confinamiento golpeen con mayor vigor a las familias más desvalidas. (Pizarro, 2021)

La evolución de esta pandemia, en términos de incidencia, mortalidad y velocidad de expansión, es heterogénea, con diferencias entre países e incluso entre regiones del mismo país. Esto requiere comprender los elementos que impulsan su comportamiento. Es necesario mejorar la identificación de casos y la eficacia de los sistemas de vigilancia epidemiológica, ya que es una enfermedad sin tratamiento farmacológico específico y con unos mecanismos de transmisibilidad y letalidad poco conocidos. (Medeiros, Daponte, Moreira, García y Kallache, 2021)

Con la ayuda de la era genómica, iniciada y desarrollada hace años atrás, se permite conocer con mucho detalle las características genéticas y de los procesos de evolución de muchos agentes infecciosos y sus interacciones con el ser humano. Dicha información se utiliza para establecer novedosos esquemas de prevención y de tratamiento con nuevas vacunas, medicamentos y nuevos agentes quimioterapéuticos antimicrobianos. (García, 2008)

El equipo internacional de la OMS, reconoció el impacto de la pandemia en las personas afectadas y comunidades, funcionarios gubernamentales, científicos y trabajadores de

la salud. En conclusión, el equipo pidió un enfoque científico y de colaboración continua para rastrear los orígenes de la COVID-19. Se recomienda continuar desarrollando una base de datos integrada que incluya el genoma global del SARS-CoV-2 y las secuencias con datos epidemiológicos y clínicos, y resultados de análisis vinculados. (OMS,2021)

Ante la creciente generación de información en este ámbito, la necesidad de sistematizarla y ubicarla de forma expedita y concreta resulta de gran utilidad para diferentes profesionales de las ciencias de la salud. Con el propósito de aportar en esta tarea, se plantea la siguiente pregunta problema:

¿Cuáles son las mutaciones genéticas y diferencias estructurales del virus SARS-CoV-1 en comparación con SARS-CoV-2, para encauzar información científica disponible a julio 2021 como base para futuras investigaciones en tratamientos farmacológicos para la COVID-19?

## Objetivos

### Objetivo general

Analizar las mutaciones genéticas y diferencias estructurales del virus SARS-CoV-1 en comparación con SARS-CoV-2, para encauzar información científica disponible a julio 2021 como base para futuras investigaciones en tratamientos farmacológicos para la COVID-19.

### Objetivos específicos

- Describir la estructura de los componentes virales de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.
- Explicar los procesos de mutación genética que inciden en la existencia de las principales variantes de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.
- Comparar la evolución estructural y de mutación genética de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 y su incidencia en la investigación farmacológica.

## Justificación

La constante aparición de enfermedades infecciosas tales como las causadas por los virus respiratorios SARS-CoV-1 en el 2002 y el SARS-CoV-2 en el 2019, representan un alto impacto en el ámbito de la salud. Lo anterior, provoca un contagio masivo en la población, aumento de hospitalizaciones y muertes, causando una crisis a nivel mundial. Situación que resalta la necesidad presentada por la OMS, por la elaboración de investigaciones y diversos estudios que permitan conocer a profundidad estos virus, recopilando información actualizada, para lograr un avance en el tratamiento. (OMS, 2021)

Con la presencia de estos virus, los desafíos científicos son enormes en múltiples campos, desde dilucidar el origen y los mecanismos que generaron y facilitaron el salto del virus desde el reservorio animal al hombre, caracterizar aspectos moleculares, patogenia, dinámica de la respuesta del sistema inmune, poder encontrar moléculas antivirales efectivas y el desarrollo de vacunas entre muchos otros. En la actualidad, para el SARS CoV-2, los aspectos mencionados están en proceso de investigación, ya que no se conoce con certeza su origen ni se ha logrado desarrollar un medicamento para combatir este virus. (Dabanch, 2021)

A nivel mundial, la infección causada por el virus SARS CoV-2, es una enfermedad emergente de categoría pandémica. Se identificó que proviene de una familia conocida por su nombre científico como *Coronaviridae*. Con respecto a las características estructurales y

genéticas, tenemos que poseen un material genético de tipo ARN de sentido positivo, no segmentado y de tamaño grande. Cuando se realiza una comparación en la evolución genética del SARS CoV-2 en comparación al SARS CoV-1, se brinda una posibilidad para analizar su naturaleza y como este se desarrolla patológicamente en el organismo. Conocer las bases y el funcionamiento de este virus, permite el desarrollo de medicamentos para prevenir o tratar los síntomas provocados por la infección. (Monroy y Torres, 2020)

Los coronavirus, están presentes desde la antigüedad, sin embargo, han evolucionado a lo largo del tiempo. Estas mutaciones provocan la necesidad constante de nuevos estudios, ya que, al investigar estas diferencias en el futuro, podría dar luces sobre los mecanismos de tropismo del hospedador y la propiedad de transmisión de SARS-CoV-2 en comparación a otros coronavirus. El conocer bien la estructura y función de la proteína S es fundamental para el desarrollo de vacunas y de antivirales efectivos. (Cortés, 2021)

Cabe destacar, que para lograr afrontar la pandemia se debe involucrar decisiones basadas en la mejor información disponible. La investigación es una herramienta fundamental para la toma de decisiones a fin de reducir el contagio, garantizar un diagnóstico oportuno y el mejor tratamiento posible. Sin embargo, la pandemia exige respuestas rápidas y el proceso de investigación debe adaptarse para ser capaz de plantear dichas respuestas con la celeridad que la emergencia lo requiere. Se establece que la comunidad científica debe desarrollar un rol activo en la investigación. (Soto, 2019)

Se debe dar un enfoque, principalmente en la investigación en medicamentos con acción contra el SARS-CoV-2, dado que aún no existen terapias farmacológicas que hayan demostrado beneficio en pacientes con COVID-19. Este virus es una condición nueva y la única manera de aprender de ella es a través de la investigación coordinada y multidisciplinaria. La necesidad de investigación en COVID-19 es una prioridad que deben asumir conjuntamente el gobierno y las instituciones científicas y académicas. (Soto, 2019)

La información proporcionada en esta investigación será de trascendencia para profesionales de salud, ya que al trabajar por el bienestar de los pacientes, ante una pandemia se debe colaborar activamente con las autoridades de salud. Por otro lado, al tener conocimiento actualizado, se puede educar e informar correctamente al público, para una prevención y

disminución de los contagios. Todo esto, conlleva a evitar que la población utilice medicamentos que carecen de evidencia científica para tratar el virus e impedir un colapso en los sistemas de salud. (Segura, 2020)

A nivel mundial, la información sobre el virus se encuentra dispersa y en páginas no confiables. Por medio de esta revisión bibliográfica, se pretende recolectar conceptos sobre este virus, para exploración en futuras investigaciones, con el fin de que sean base para tratamientos, vacunas y demás avances científicos que se requieren para controlar este virus. (Villalbas, Villalba y Lopez, 2020).

Por medio de los estudios, se logró evidenciar la participación de Latinoamérica, en la investigación sobre el virus SARS-CoV-2, se observa un aumento en la cantidad de artículos y una mejoría en su calidad y excelencia, con una elevada tasa de colaboración internacional y de publicación en revistas de reconocido prestigio, lo que, además de ser clave para la visibilidad de los países, es un considerable aporte a las investigaciones. (Chaviano, Limaymanta y López, 2020)

Lo más destacable del idioma de las publicaciones sobre el virus SARS-CoV-2, se denota al relacionar el factor lingüístico, donde se comprueba que la preeminencia del inglés, tan habitual en las principales bases de datos bibliométricas tradicionales. Así, los documentos en esa lengua, que representan un 86,68 % del total, reúnen una elevada presencia de citas y menciones de acuerdo con estos indicadores altmétricos. (Ortiz, 2020)

Si bien es importante vencer la pandemia, es fundamental que la información publicada sea transparente, contrastada y verosímil. Se debe velar que la premisa sea publicar por garantizar el futuro saludable de la humanidad y por conservar, además, el prestigio de los investigadores y de las publicaciones científicas. Por medio de esta investigación, se pretende realizar una síntesis en español, a la cual la población hispanohablante tenga acceso a la información actualizada y correcta. (Torres y Torrell, 2020)

## **Antecedentes**

### **Contexto histórico**

Huguet (2020), en su artículo de Grandes Pandemias de la Historia, establece que la enfermedad se manifestó desde que el ser humano empezó a organizarse en sociedad y a

crear núcleos de personas que convivían juntos en un mismo espacio territorial, las enfermedades contagiosas tomaron un especial protagonismo. A medida que la población mundial fue creciendo, cuando una enfermedad se extendía y afectaba a varias regiones del planeta, convirtiéndose en una amenaza para la población, se empezaron a documentar las primeras pandemias, las cuales, transformaron las sociedades en las que aparecieron y han cambiado o influido decisivamente en el curso de la historia (Figura 1).

**Figura 1.**

Ubicación histórica de las principales pandemias en la historia de la humanidad.



**Fuente:**Elaboración propia.

Gargantilla (2021), en su publicación titulada como "El primer virus descubierto en la Historia", define que el primer acercamiento a los virus fue en el siglo **XIX, en 1796** en donde el médico británico Edward Jenner, desarrolló la primera vacuna de la historia, lo hizo frente a la viruela, y en 1885 el científico francés Louis Pasteur hizo lo propio frente a la rabia. Concluye que en ambos casos se trataban de enfermedades virales y los dos científicos

fallecieron sin llegar a identificar al microorganismo contra el cual habían desarrollado un tratamiento efectivo.

**Tabla 1.**

Hitos en la historia del conocimiento sobre los virus.

Suceso histórico	Fecha
Dmitri Ivanovsky estudió una enfermedad que afectaba a la planta del tabaco, determinó que era un agente más pequeño que una bacteria.	1892
Martinus W Beijerinck, estudió que la infección podía transferirse a otras plantas, descubriendo, así, que el patógeno se autoreplicaba.	1898
Friedrich Loeffler y Paul Frosch, demostraron que el agente causante de la fiebre aftosa en el ganado era también un virus.	1898
Walter Reed halló el virus de la fiebre amarilla, primer virus humano.	1901

**Fuente:**Elaboración propia.

Lázaro (2021), en su artículo sobre historia del coronavirus: un familiar conocido en el 3.300 a.C, explica que fue en la década de los 90 cuando se identificaron los primeros familiares comunes del coronavirus. En el año 3.300 a.C. existió el *Betacoronavirus*, en el 3.000 a.C. el *Deltacoronavirus*, en el 2.800 a.C los investigadores han descubierto que se propagó el *Gammacoronavirus*, y en el 2.400 a.C. surgió el *Alphacoronavirus*. Concluyendo que desde la antigüedad, tanto el coronavirus, como sus familiares infectan a la población.

March y Erkoreka (2020), al estudiar los aspectos históricos del coronavirus que afectan a los humanos, definen que los tres primeros coronavirus se detectaron y se describieron, respectivamente, en pollos, cerdos y ratones, sin relacionarlos al principio entre ellos. El primer coronavirus lo descubrieron Schalk y Hawn, en 1930, bautizándolo con el nombre de *Infectious Bronchitis Virus* (IBV). Este virus era el responsable de una enfermedad respiratoria que afectaba a polluelos de entre dos días y tres semanas de vida. En 1946 se identificó el virus de la gastroenteritis del cerdo, *Transmissible Gastroenteritis* (TGE) y en 1949 el virus de la hepatitis murina, *Murine Hepatitis Virus* (MHV).

Cortés (2021), realizó una comparación de titulada como *Los coronavirus, enemigos antiguos, pero con atuendos diferentes*, en donde establece que los primeros coronavirus humanos se descubrieron en la década de 1960, por una investigación con voluntarios humanos en la Unidad de Resfriado Común cerca de Salisbury, Reino Unido, mostró que las muestras nasales que no contenían rinovirus podían inducir resfriados. Las muestras de hisopos nasales

de estos voluntarios, revelaron la presencia de virus envueltos con la morfología característica de los coronavirus, tal como se había descrito previamente para el virus de la bronquitis infecciosa aviar. Con lo que concluye, que existe una larga historia de investigación sobre coronavirus.

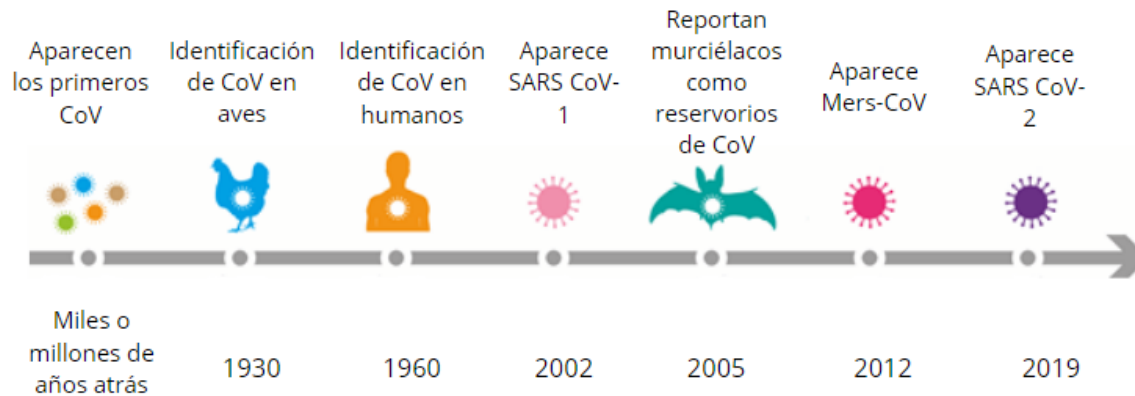
March y Erkoreka (2020), en su publicación sobre aspectos históricos de los coronavirus que afectan a los humanos, explican que el primer brote epidémico, se denominó como Síndrome Respiratorio Agudo Severo, apareció el mes de noviembre del 2002, en la provincia china de Guangdong, cuya capital es Guangzhou (Canton). China dio a conocer este brote epidémico en febrero de 2003, comunicándosela a la Organización Mundial de la Salud (OMS) e iniciándose las investigaciones para identificar el nuevo microorganismo. Se trataba de un *betacoronavirus* que fue bautizado con la denominación SARS-CoV, comprobándose, en estudios retrospectivos, que el virus se había originado en la provincia china de Yunnan.

Bratanich (2015), en el artículo titulado *MERS-CoV; transmisión y el papel de nuevas especies hospederas*, determina que el síndrome respiratorio del Medio Oriente, es una enfermedad respiratoria en humanos producida por un nuevo coronavirus (MERS-CoV). Reporta que esta enfermedad fue comunicada por primera vez en 2012 en Arabia Saudita, lo cual dio origen a su actual nombre. Presentando casos en el Medio Oriente, Corea del Sur, Abu Dabi, Qatar, Líbano, Argelia, Jordania, Irán, Omán, Kuwait, Estados Emiratos Árabes, Yemen, Bangladesh, Filipinas, China, Túnez, Malasia, Tailandia, Turquía, Italia, Grecia, Francia, Austria, Reino Unido, Alemania y Estados Unidos de Norteamérica.

Hsin, Ying, Ping, Fang y Wei (2020), publicaron un artículo titulado como *La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 en Taiwán*. Determinaron que a fines de diciembre de 2019, las personas desarrollaron una neumonía potencialmente mortal en Wuhan, China. Un nuevo coronavirus, la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), fue identificado como la fuente de la infección. Destacan, que el 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad una emergencia de salud pública de preocupación.

**Figura 2.**

Línea cronológica del conocimiento sobre los coronavirus.



**Fuente:**Elaboración propia.

### Antecedentes nacionales

Madrigal, Quesada, García y Solano(2020), publicaron un artículo sobre el SARS CoV-2, con el objetivo de describir las manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID-19. Establecen que el SARS CoV-2 es un virus emergente que ha tenido un aumento exponencial de casos, ante una población completamente susceptible. Identifican que la incertidumbre de muchas de sus características epidemiológicas, han hecho que se tengan puntos débiles en aspectos de control de brotes.

Molina, Cordero, Godínez, Calderón, Brenes, Soto, Pérez, Drexler, Moreira, Corrales y Duarte (2021), realizaron una vigilancia genómica del SARS-CoV-2 en Costa Rica. Describen que el primer genoma completo del SARS-CoV-2 a nivel mundial se publicó el 10 de enero de 2020, revelando que el genoma está compuesto por un ARN monocatenario con 29.903 nucleótidos. Debido a las nuevas mutaciones y la aparición a lo largo del tiempo de nuevos grupos de genomas, la secuenciación del genoma completo es un paso clave en la vigilancia de este patógeno. Se concluye que las características genómicas de este virus deben monitorearse y estudiarse en análisis adicionales como parte del programa de vigilancia durante la pandemia.

El Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (CEN-DEISS, 2021), publicó un análisis genómico de secuencias del virus SARS-CoV-2 de casos costarricenses. Se identificaron 20 linajes de SARS-CoV-2 (grupos genómicos relacionados) siendo los más frecuentes B.1.1.63 (33,9 %), B.1. (23,2 %), B.1.291 (18,0 %), B.1.1.119 (9,4 %) y B.1.203 (5,1 %). En cuanto a las mutaciones y la filogenia del virus, se detectó que cada genoma poseía al menos entre 3 y 33 mutaciones, al compararlo con el genoma de referencia Wuhan-Hu-1. Se determina que se continuará con la vigilancia genómica del SARS-CoV-2 en nuestro país, para identificar nuevas variantes genéticas o estructurales de importancia epidemiológica para el diagnóstico, prevención y control de la enfermedad.

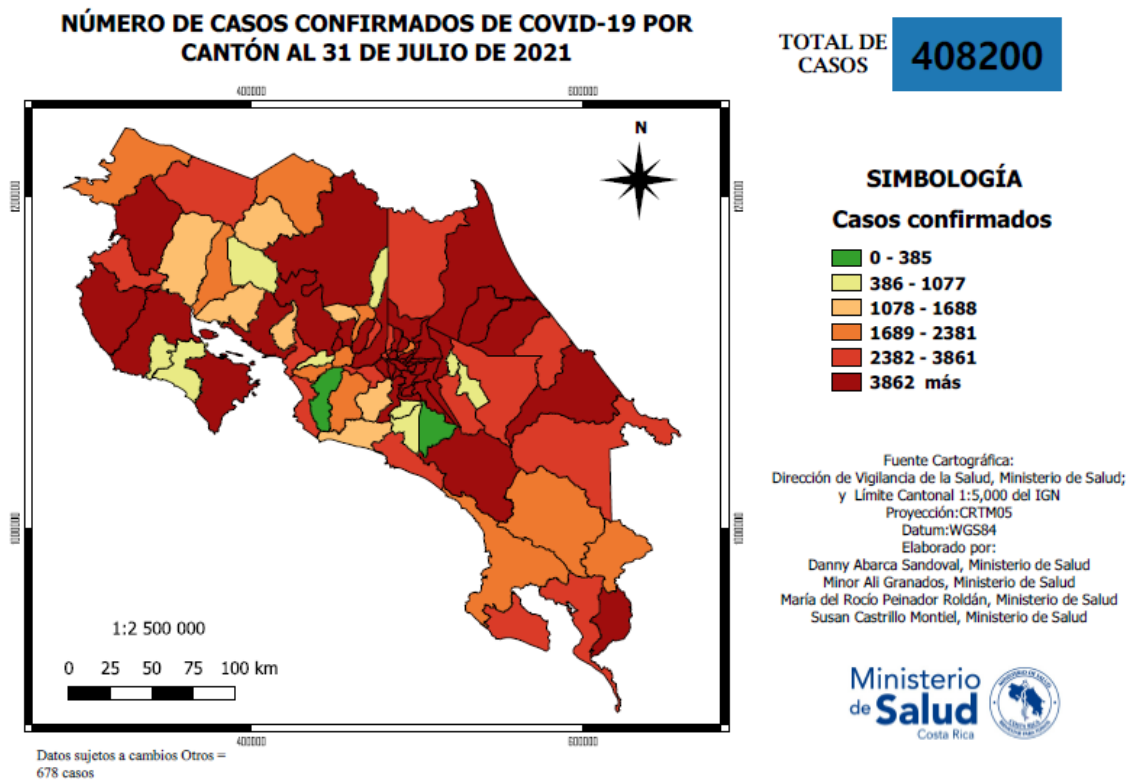
Molina (2021), en su artículo expone que Costa Rica posee una variante casi exclusiva del SARS CoV-2 que aumenta su presencia en el país. Expone que el nombre de la variante es T1117I y se ubica en la espícula (corona) del virus. Se concluye que si bien esta mutación no hace al virus más letal, contagioso o agresivo, han ocurrido varios cambios. En el reporte de diciembre de 2020, la variante T1117I registraba una presencia del 14,5 % en los 138 casos estudiados. El reporte de enero de 2021 muestra que esa cifra aumentó a un 29.2 % con los 47 nuevos genomas secuenciados.

El Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (CEN-DEISS, 2021), publica que identifica variante Delta del SARS-CoV-2 en Costa Rica. El 20 de julio del 2021, detectó los primeros 16 casos de la variante Delta en el territorio nacional, se trató de 12 costarricenses y cuatro extranjeros. Se concluye que el análisis genómico documentó las variaciones moleculares propias de la variante Delta: sustituciones en la proteína de la espícula L452R, T478K, P681R, T19R y la delección en la posición 157-158.

Ministerio de Salud (Minsa, 2021), al realizar un Estado de Situación Nacional sobre COVID-19, reporta que en Costa Rica, al 31 de julio del 2021, se poseen 408,200 acumulados con el virus SARS CoV-2. Con una cantidad de 5,042 fallecidos y 332,292 pacientes recuperados. Los hospitalizados son 573, de ellos 468 se encuentran en una sala y 105 en una unidad de cuidados intensivos.

### **Figura 3.**

Número de casos confirmados de COVID-19, en Costa Rica al 31 de julio del 2021



**Fuente:** Ministerio de Salud (2021).

### Antecedentes internacionales

Bonilla (2020), publicó un artículo de revisión, con el objetivo de unir toda la información necesaria para entender el virus causante del COVID-19. Se investiga, que los coronavirus se denominan así por los picos en forma de corona en su superficie, pertenecen a la familia coronaviridae dentro del orden nidovirales. Los coronavirus infectan ampliamente a los vertebrados, incluidos humanos, pájaros, murciélagos, serpientes, ratones y otros animales salvajes. Determina que es necesario realizar más estudios para determinar el mecanismo de la patogenicidad, probar medicamentos antivirales, y el desarrollo de una vacuna que permita prevenir nuevos brotes de esta enfermedad.

Dimontea, Babakir, Hama y Ali (2021), estudian las variaciones genéticas del coronavirus 2019 mediante un artículo de revisión. Estipulan que se han identificado diferentes variantes de coronavirus que infectan a humanos y animales. Las diferencias en la estructura y secuencias del genoma hacen que los coronavirus sean diferentes en la gravedad de la infección y la selectividad del huésped. Concluyen que debido a los diversos cambios en las secuencias del genoma de los aislados de SARS-CoV-2, es necesario encontrar la ubicación

de las mutaciones y comprender el papel de estas mutaciones en la patogenicidad del SARS-CoV-2.

Munnink, Sikkema, Nieuwenhuijse, Molenaar, Munger, Molenkamp, Spek, Tolsma, Rietveld, Brouwer, Bouwmeester, Harders, Hakze, Wegdam, Bouwstra, Geurtsvan, Eijk, Velkers, Smit, Stegeman, Poel y Koopmans (2021), investigan la transmisión de SARS-CoV-2 en granjas de visones entre humanos y visones y de regreso a humanos. Establecen una similitud del SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2, por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del huésped. Por último, determinan la necesidad de investigación adicionales, para evitar la propagación del SARS-CoV-2 a los humanos.

Dresler (2021), en la publicación titulada como retos y avances en la vacunación contra COVID-19 en Latinoamérica y el Caribe, destaca que el continente americano se ha convertido en la región del mundo más afectada por la pandemia de COVID-19. La mayor parte de los casos y muertes se acumulan en Estados Unidos y en Brasil, sin embargo, la situación se ha agudizado en diversos países de la región en los últimos meses, con un impacto devastador. Concluyen, que actualmente Perú, Panamá, México, Colombia y Argentina tienen las tasas de mortalidad más altas.

Callaway (2021), en un artículo publicado en la Revista Nature, establece que la variante Delta se ha relacionado con un resurgimiento de COVID-19 en Nepal, el sudeste de Asia y otros lugares, pero su propagación en el Reino Unido ha dado a los científicos una imagen clara de la amenaza que representa. Concluyen que la variante Delta parece ser alrededor de un 60% más transmisible que la ya altamente infecciosa variante Alpha (también llamada B.1.1.7) identificada en el Reino Unido a fines de 2020.

Mackay, León y Bedor (2020), crean una publicación sobre el contexto de la economía mundial ante COVID-19 y sus posibles efectos, en donde destacan que el coronavirus, al ser decretado como pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS), presenta como consecuencia el aislamiento social, paralización de intercambios comerciales entre países, culminación de años escolares en casa por vía digital, ha generado una crisis sin precedentes. Por lo que concluye que si la pandemia permanece más tiempo en el mundo, las crisis económicas serán insostenibles.

Barajas (2021), en su artículo titulado como desarrollo de vacunas contra SARS CoV-2, establece que en total se identificaron 141 vacunas en desarrollo contra el SARS-CoV-2.

Las tecnologías utilizadas incluyen virus debilitados e inactivos, vectores virales, ácidos nucleicos y proteínas. Hasta el momento solo 13 vacunas (9.2%) se encuentran en proceso de evaluación clínica y solo la vacuna AZD1222 se encuentra en fase II-III. Las vacunas Ad5-nCoV y mRNA-1273 han mostrado producción de anticuerpos neutralizantes, además de ser seguras. Concluye, que a pesar de los esfuerzos invertidos para el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2, aún se requiere más investigación.

## CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

### Contexto histórico del SARS CoV-19

- 31 de diciembre del 2019: La oficina de la OMS en China detecta una declaración de la Comisión Municipal de Salud de Wuhan en la que se mencionan casos de una neumonía vírica en dicho lugar.
- 1 de enero del 2020: La OMS solicita a las autoridades chinas información sobre el conglomerado de casos de neumonía atípica en Wuhan del que ha tenido noticia.
- 5 de enero del 2020: La OMS informa que las autoridades chinas han determinado que el brote es provocado por un nuevo coronavirus.
- 11 de enero del 2020: China anuncia la primera muerte por el brote del virus, ocurrida dos días antes, de un hombre de 61 años que vivía en la ciudad de Wuhan.
- 13 de enero del 2020: En Tailandia reportan un caso del nuevo coronavirus, confirmado en laboratorio, importado desde Wuhan. Es el primer caso registrado fuera de China.
- 14 de enero del 2020: La OMS declara que existe el riesgo de una posible transmisión entre seres humanos en los 41 casos confirmados en China.
- 16 de enero del 2020: Japón notifica a la OMS de un caso confirmado de infección por el nuevo coronavirus en una persona que había viajado a Wuhan. Es el segundo caso confirmado detectado fuera de China.
- 19 de enero del 2020: La OMS señala que había pruebas que señalaban que se producía una transmisión limitada de la enfermedad entre seres humanos.
- 20 de enero del 2020: La OMS lleva a cabo la primera misión a Wuhan y se reúne con funcionarios de salud pública para recabar información sobre la respuesta a los casos de infección por el nuevo coronavirus.
- 21 de enero del 2020: Estados Unidos notifica sobre su primer caso confirmado de infección por el nuevo coronavirus. Se trata del primer caso en la Región de las Américas de la OMS.
- 22 de enero del 2020: La misión de la OMS a Wuhan emite una declaración en la que afirma que los datos científicos apuntan a que hay transmisión entre seres humanos en Wuhan.

- 24 de enero del 2020: Francia notifica a la OMS tres casos de infección por el nuevo coronavirus, todos de personas que habían viajado desde Wuhan. Se trata de los primeros casos confirmados en Europa.
- 25 de enero del 2020: Se registra el primer caso de COVID-19 en Oceanía, en Melbourne, Australia.
- 27 de enero del 2020: Una delegación de altos funcionarios de la OMS llega a Pekín para reunirse con los dirigentes chinos. Acuerdan que un equipo internacional de destacados científicos viaje a China para conocer mejor el contexto e intercambiar información y experiencias.
- 29 de enero del 2020: Emiratos Árabes Unidos notifica sobre los primeros casos en la región.
- 30 de enero del 2020: El brote cumple los criterios para ser declarado por la OMS como una Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional (ESPII).
- 4 de febrero del 2020: Mientras que el 99% de los casos se registra en China, en el resto del mundo solo se han producido 176 casos.
- 11 de febrero del 2020: La OMS anuncia que la enfermedad causada por el nuevo coronavirus se denominará COVID-19.
- 14 de febrero del 2020: Notifican sobre un caso de COVID-19 en Egipto, el primero en el continente africano.
- 16 de febrero del 2020: La Misión Conjunta OMS-China empieza a trabajar. Como parte de la misión para evaluar la gravedad de esta nueva enfermedad, sus dinámicas de transmisión, características y efectos de las medidas de control de China, los equipos realizan visitas sobre el terreno a Pekín, Guangdong, Sichuan y Wuhan.
- 25 de febrero del 2020: Confirmación del primer caso en la Región de África de la OMS, en Argelia.
- 26 de febrero del 2020: Se registra el primer caso "latinoamericano" de COVID-19 en Brasil, mientras que la primera muerte por la infección en la región se anunció en Argentina el 7 de marzo.
- 7 de marzo del 2020: Se superan los 100.000 casos confirmados de COVID-19.

- 11 de marzo del 2020: Preocupada por los alarmantes niveles de propagación y gravedad, y por los alarmantes niveles de inacción, la OMS llega a la conclusión de que la COVID-19 puede considerarse una pandemia.
- 13 de marzo del 2020: El director general de la OMS declara que Europa se ha convertido en el epicentro de la pandemia, con más casos y muertes notificadas que el resto del mundo junto, al margen de China.
- 2 de abril del 2020: La OMS señala que la transmisión puede darse a partir de un caso presintomático, es decir, antes de la aparición de los síntomas.
- 4 de abril del 2020: La OMS informa que ya se han confirmado más de un millón de casos de COVID-19 en todo el mundo. El número de casos se ha multiplicado por diez en menos de un mes.
- 13 de abril del 2020: La OMS publica una declaración suscrita por 130 científicos, donantes y fabricantes de todo el mundo en la que se comprometen a trabajar con la OMS para acelerar el desarrollo de una vacuna contra la COVID-19.
- 10 de julio del 2020: Expertos de la OMS parten hacia China para trabajar junto con sus homólogos chinos en la preparación de planes científicos para determinar el origen zoonótico de la COVID-19.
- 15 de julio del 2020: El mecanismo COVAX, diseñado para garantizar un acceso rápido, justo y equitativo a las vacunas contra la COVID-19 en todo el mundo, logra el compromiso de más de 150 países que representan más del 60% de la población mundial.
- 11 de agosto del 2020: Rusia asegura que tiene la primera vacuna aprobada contra la COVID-19, la Sputnik V, que fue desarrollada por el Instituto Gamaleya.
- 28 de agosto del 2020: La vacuna CoronaVac, de Sinovac Biotech Ltd., una empresa biofarmacéutica China, fue aprobada por las autoridades para uso de emergencia, como parte del programa para vacunar grupos de alto riesgo como el personal sanitario.
- 15 de octubre del 2020: Los resultados provisionales del ensayo Solidaridad indican que los regímenes terapéuticos con remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón parecen tener poco o ningún efecto en la mortalidad a los 28 días o en la evolución hospitalaria de los pacientes de COVID-19.

- 6 de noviembre del 2020: La OMS publica un informe sobre una cepa variante del SARS-CoV-2 asociada a visones en Dinamarca.
- 2 de diciembre del 2020: La vacuna Pfizer-BioNTech fue aprobada por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) para el Reino Unido.
- 12 de diciembre del 2020: Las autoridades del Reino Unido notificaron a la OMS una variante del SARS-CoV-2. El Reino Unido se refirió a la variante como SARS-CoV-2 VOC 202012/01.
- 18 de diciembre del 2020: Las autoridades nacionales de Sudáfrica anunciaron la detección de una nueva variante del SARS-CoV-2 que se está propagando rápidamente en tres provincias del país. Sudáfrica denominó a esta variante 501Y.V2, debido a una mutación N501Y.
- 31 de diciembre del 2020: La OMS incluye en su lista de uso en emergencias la vacuna de Pfizer/BioNTech, lo que la convierte en la primera vacuna en recibir esta validación.
- 9 de enero del 2021: Las autoridades de Japón notificaron a la OMS la existencia de una variante del SARS-CoV-2, que se identificó al realizar la secuenciación del genoma completo en muestras de viajeros procedentes del Brasil.
- 14 de enero del 2021: Los trece científicos del equipo de la misión internacional que examina los orígenes del virus, de la OMS y de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), llegaron a Wuhan (China).
- 15 de enero del 2021: El mundo llega a los dos millones de fallecidos por la COVID-19.
- Del 18 al 26 de enero del 2021: El director general de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, advierte que el mundo está «al borde de un fracaso moral catastrófico» y que el acceso equitativo a las vacunas estaba en grave riesgo.
- 26 de enero del 2021: La OMS aprueba el uso de la vacuna contra la COVID-19 producida por la biotecnológica estadounidense Moderna.
- 15 de febrero del 2021: La OMS aprueba la autorización de emergencia de la vacuna de AstraZeneca y Oxford.

Fuente: Jaramillo, 2021.

### **Generalidades de los virus**

El origen de un virus se inicia cuando un sistema macromolecular compuesto fundamentalmente por proteínas y ácido nucleico, determina su propia propagación y destino, con lo cual propicia que los eventos de replicación y evolución sean independientes de las macromoléculas a partir de las cuales se originan. (Rosario, Fernández y Fiallo, 2003)

El autor Roberti, define que los virus son parásitos intracelulares obligados, partículas compuestas de material genético (ADN o ARN, pero no ambos) rodeado por una cubierta proteica protectora. Fuera del huésped son inertes; dentro, entran en una fase dinámica en la que se replican, utilizando las enzimas de la célula huésped, sus ácidos nucleicos, sus aminoácidos y sus mecanismos de reproducción. (Roberti, 2009)

Un virus es un conjunto de genes, empacados en un recubrimiento que contiene proteínas. Algunos virus también tienen una membrana de lípidos de doble capa externa al recubrimiento a la que se llama envoltura. La partícula viral completa resultante se denomina virión. Los virus tienen un requisito obligado de crecimiento intracelular y una fuerte dependencia de los componentes estructurales y metabólicos de la célula hospedadora. (Ryan y Ray, 2010)

Los virus son los organismos más extendidos en la naturaleza. Se trata de pequeños parásitos intracelulares obligados de 0.02 a 0.3 micrones, que contienen un genoma de ARN o ADN rodeado por una cubierta protectora codificada por el mismo virus. Pueden considerarse elementos genéticos, muy probablemente de orígenes celulares y caracterizados por una larga evolución conjunta con los huéspedes que parasitan. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Los virus están considerados entre los principales agentes patógenos que causan una variedad de enfermedades graves en humanos, infectando también a todas las especies de animales, desde mamíferos hasta insectos, plantas e incluso bacterias. Entre las enfermedades virales más importantes, se incluyen influenza, síndrome respiratorio agudo severo (SARS, MERS, COVID-19); varicela; herpes simplex, herpes zoster, herpes labial, hepatitis (B y C), sarampión, poliomielitis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), meningitis, papilomavirus (VPH), viruela, rabia, dengue, zika, chikungunya, Ébola, fiebre hemorrágica Argentina, Marburgo, Lassa, Hantavirus. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Morfológicamente están compuestos por una cubierta proteica, también denominada cápside que envuelve al ácido nucleico. Algunos virus poseen también una cubierta membranosa o bicapa lipídica que los rodea, cuando están fuera de las células. Estas membranas

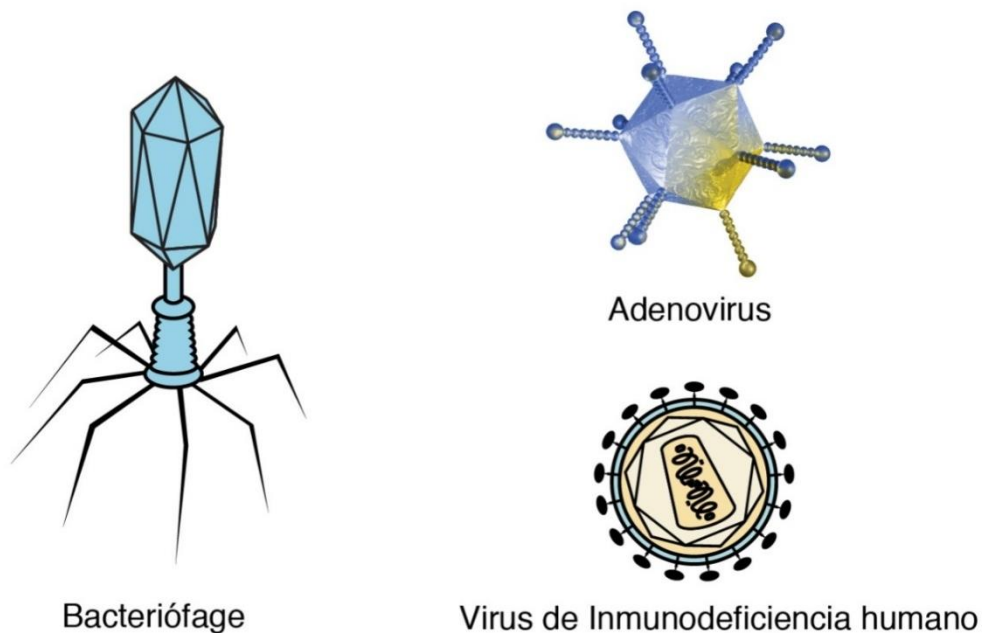
contienen proteínas codificadas, tanto por el propio genoma viral, como por el de las células huéspedes, las cuales además les proporcionan glúcidos complejos. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Los virus no tienen núcleo, citoplasma, mitocondrias u otros organelos celulares. Los virus que infectan a los humanos se denominan virus humanos, pero se consideran junto con la clase general de virus animales; los virus que infectan a las bacterias se llaman bacteriófagos (fagos, para abreviar) y los virus que infectan a las plantas se califican como virus vegetales. (Buczyner, 2009)

Buczyner establece que, el tamaño y forma de los virus son muy variables. Hay dos grupos estructurales básicos: isométricos, con forma de varilla o alargados, y virus complejos, con cabeza y cola (como algunos bacteriófagos). Los virus más pequeños son icosaédricos (polígonos de 20 lados) que miden entre 18 y 20 nanómetros de ancho (1 nanómetro = 1 millonésima parte de 1 milímetro). (Buczyner, 2009)

Así mismo, los de mayor tamaño son los alargados; algunos miden varios micrómetros de longitud, pero no suelen medir más de 100 nanómetros de ancho. Así, los virus más largos tienen una anchura que está por debajo de los límites de resolución del microscopio óptico, utilizado para estudiar bacterias y otros microorganismos. (Buczyner, 2009)

**Figura 4.**  
Tipos de virus.



**Fuente:** National Human Genome (2020).

La partícula viral completa, con su capacidad infectante intacta, que aun no ha ingresado a la célula huésped, se denomina virión. La función principal del virión, de acuerdo al tipo de virus, es introducir ADN o ARN, dentro de la célula huésped, de modo tal que el genoma pueda transcribirse y traducirse en la célula parasitada. La replicación del genoma de la mayoría de los virus compuestos por ADN, se produce dentro del núcleo de la célula parasitada. La replicación de los virus de ARN, se produce por lo general en el citoplasma. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Los viroides son virus simples constituidos por ácido ribonucleico (ARN) circular de muy bajo peso molecular, sin cápside protectora. Producen enfermedades hasta el momento conocidos exclusivamente en plantas. Por otro lado, en los provirus, el genoma viral se puede integrar al genoma celular por un proceso de recombinación genética, directamente en el virus ácido desoxirribonucleico (ADN) o previa transcripción inversa en los virus ARN. El genoma viral integrado al celular recibe el nombre de provirus. (Otonelli, 2016)

Los priones son ciertos agentes causantes de afecciones degenerativas del sistema nervioso central del hombre, han sido clasificados como virus no convencionales, dado que no ha sido posible determinar una estructura similar a virus en el material infectante, ni el tipo de ácido nucleico de dichos agentes. Son extremadamente resistentes a sustancias que

inactivan los virus comunes. Algunos han propuesto que corresponderían a viroides patógenos del hombre. (Ottonelli, 2016)

### **Partes de los virus**

Riedel, Morse, Mietzner y Miller, definen que un virus está compuesto por un cápside, que es una cubierta de la proteína, o capa, que encierra el genoma del ácido nucleico. Así mismo, posee capsómeros que son las unidades morfológicas observadas en el microscopio electrónico sobre la superficie de las partículas virales icosaédricas. Los capsómeros representan grupos de polipéptidos, pero las unidades morfológicas no se corresponden necesariamente con las unidades estructurales definidas químicamente. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Los mismos autores, establecen que la envoltura es una membrana que contiene lípidos que rodea a algunas partículas de los virus. Se adquiere durante la maduración viral mediante un proceso de brote a través de una membrana celular. Las glucoproteínas codificadas por virus se exponen en la superficie de la envoltura. Estas proyecciones se denominan peplómeros. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

El genoma viral contiene el ácido nucleico, el cual puede poseer material genético de tipo DNA o RNA. Tanto el DNA como el RNA pueden ser de una sola cadena o de dos, es decir monocatenarios o bicatenarios. En términos generales, la mayoría de los genomas con DNA son bicatenarios y con RNA son monocatenarios, salvo algunas excepciones. Esta única cadena de RNA puede tener polaridad positiva (+) o negativa (-). En la replicación viral el genoma viral RNA (+) actúa como el RNA mensajero. (Negroni y González, 2017)

Con respecto a la polaridad negativa, (-) es cuando la secuencia es inversa o de anti-mensajero. También existen virus con genoma RNA con polaridad mixta o ambisentido. En el genoma viral se encuentra toda la información genética y es responsable de la capacidad infecciosa del virus. Algunos genomas contienen 4 a 8 genes y los más grandes pueden llegar a contener centenares de genes. (Negroni y González, 2017)

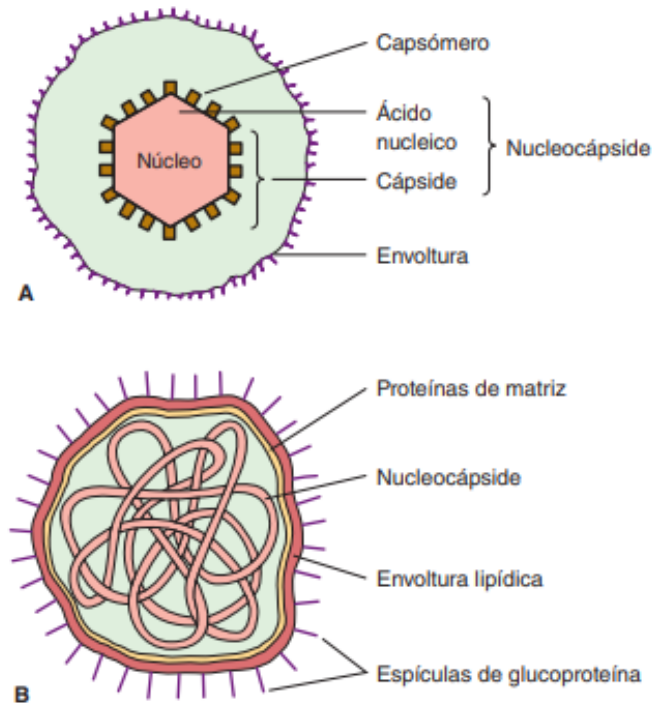
Los ácidos nucleicos pueden estar dispuestos en forma lineal, circular o segmentado en fragmentos, en donde cada uno de los cuales codifica un gen específico. La cápside es el resultado de la aglomeración de subunidades más pequeñas designadas capsómeros o unidades morfológicas. (Negroni y González, 2017)

Los capsómeros pueden ser esféricos o prismáticos que, a su vez, están constituidos por los protámeros, que son subunidades proteicas. Las funciones de la cápside son proteger al genoma, otorgar la simetría viral de acuerdo con la disposición espacial de los capsómeros. Además, facilita la adsorción de los virus desnudos a los receptores de las células que infecta y tiene capacidad antigénica, ya que las proteínas son potentes inmunógenos. (Negroni y González, 2017)

El conjunto formado por el nucleoide y la cápside recibe el nombre de nucleocápside. La envoltura es una bicapa lipoproteica que deriva de la membrana nuclear o de la membrana citoplasmática de la célula infectada por el virus (célula hospedadora). En muchos virus con envoltura, esta presenta espículas, proyecciones o peplómeros de naturaleza glucoproteica, que sirven de fijación, dado que son las estructuras que se unen a los receptores de las células que van a ser infectadas. También se pueden unir a glóbulos rojos y provocar la aglutinación in vitro, lo que se define como hemaglutinación. (Negroni y González, 2017)

La envoltura hace que los virus que la poseen sean sensibles a los solventes lipídicos, los detergentes, la desecación o la acidez. Cuando un virus envuelto pierde la envoltura deja de ser infectivo. Las funciones de la envoltura son la protección de la nucleocápside, la adherencia a los receptores celulares y la antigenicidad. (Negroni y González, 2017)

**Figura 5.**  
Estructura de los virus.



**Fuente:** Carroll, Morse, Mietzner y Miller (2016).

### **Simetría de los virus**

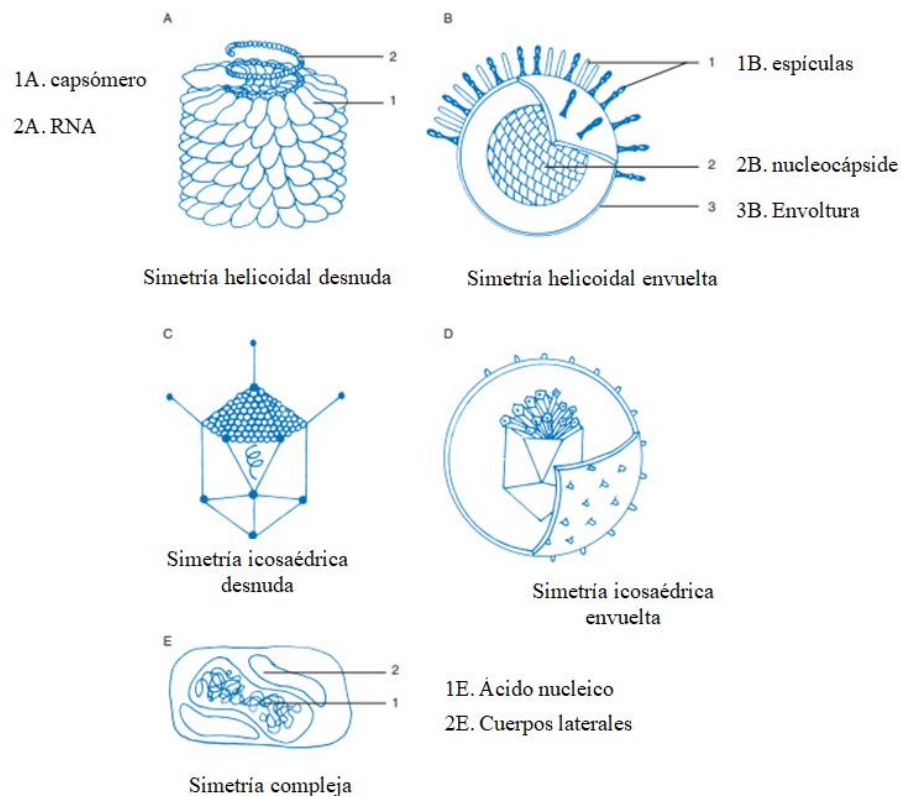
La simetría es la disposición de la nucleocápside en el espacio y de acuerdo con ello se observan distintos tipos, los cuales se denominan simetría helicoidal, icosaédrica, compleja y binaria. (Negroni y González, 2017) (Figura 6).

La nucleocápside de simetría helicoidal es cuando los capsómeros se encuentran dispuestos en una hélice, parecida a una escalera caracol. Puede ser rígida extendida como un tubo cilíndrico sin envoltura (virus del mosaico del tabaco) o flexible, enrollada sobre sí misma y con envoltura (virus de la gripe). Cuando la simetría es icosaédrica tiene el aspecto de un poliedro y presenta veinte caras triangulares. Estos virus pueden ser desnudos como el virus papiloma humano (HPV) o envueltos como el virus herpes. (Negroni y González, 2017)

La simetría binaria (Figura 7) se observa cuando en un mismo virus pueden presentarse las dos simetrías anteriores. Esto ocurre con ciertos virus que infectan bacterias y que se denominan bacteriófagos. En algunos de estos virus es posible distinguir una zona que se llama cabeza, con simetría icosaédrica y otra parte, la cola, cuya simetría es helicoidal. Los virus de simetría compleja son aquellos que no contienen cápsides claramente identificables, no son ni icosaédricos ni helicoidales. (Negroni y González, 2017)

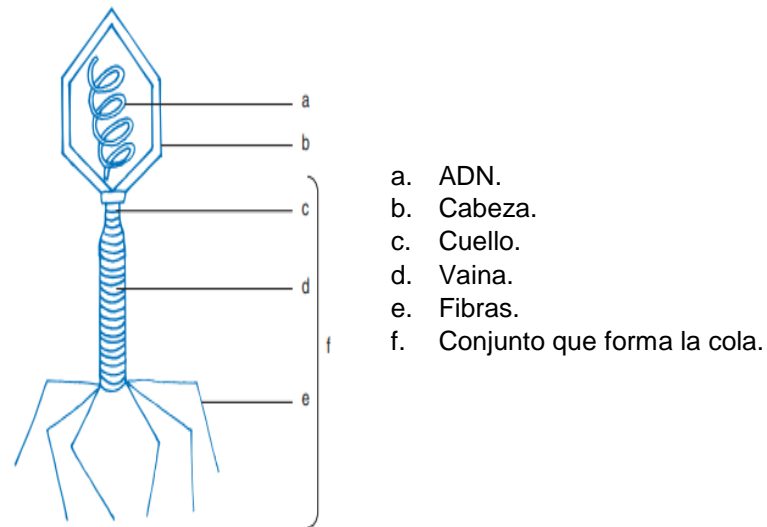
Los virus desnudos (Figura 8 y 9) son estables ante factores ambientales como desecación, temperatura, ya que son resistentes a los detergentes, ácidos, sales biliares, proteasas. Así mismo, pueden propagarse fácilmente a través de fómites, secarse y conservar su infectividad. También sobreviven en el estómago, en el intestino y en aguas residuales. Los virus envueltos son lábiles ante detergentes, ácidos, desecación, temperatura y deben permanecer en un ambiente húmedo. Se propagan mediante gotitas respiratorias, secreciones y transfusiones de sangre, pero no pueden sobrevivir en el tubo digestivo. (Negroni y González, 2017)

**Figura 6.**  
Simetría de los virus.



**Fuente:** Negroni y González (2017).

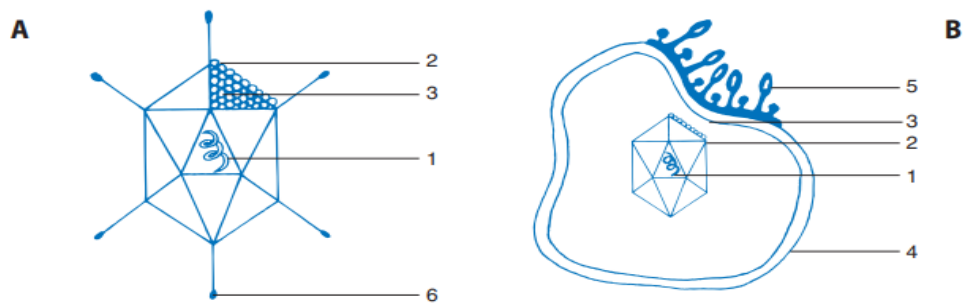
**Figura 7.**  
Simetría binaria de los virus.



Fuente: Negroni y González (2017).

**Figura 8.**

Virus de nucleocápside desnuda y envuelta.



A. Virus de nucleocápside desnuda.

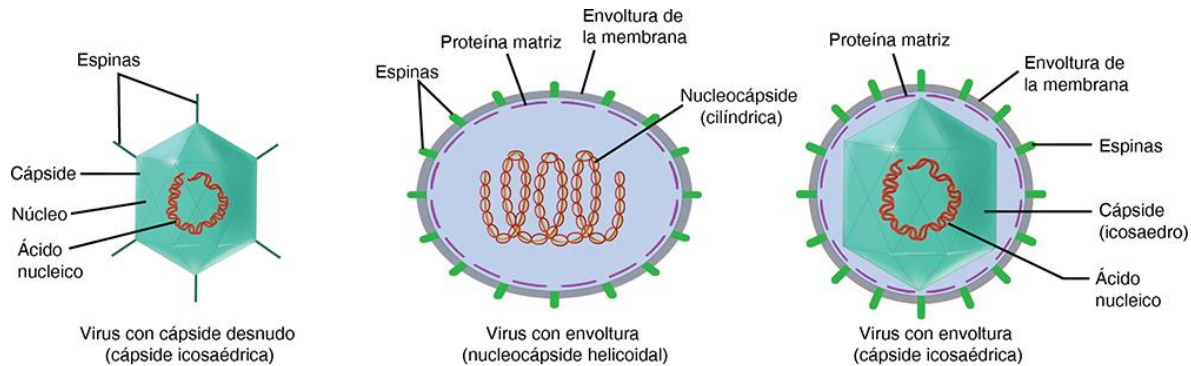
B. Virus de nucleocápside envuelta.

1. Genoma viral.
2. Cápside.
3. Capsómeros.
4. Envoltura.
5. Espículas.
6. Fibras.

Fuente: Negroni y González (2017).

**Figura 9.**

Esquema de dos tipos básicos de viriones, virus con cápside desnudo y virus con envoltura.



**Fuente:** Rayan (2021).

### Proteína viral

Los autores Riedel, Morse, Mietzner y Miller destacan que las proteínas estructurales de los virus tienen varias funciones importantes. Su principal objetivo es facilitar la transferencia del ácido nucleico viral de una célula hospedera a otra. Sirven para proteger el genoma viral contra la inactivación por las nucleasas, participar en la unión de la partícula del virus a una célula susceptible y proporcionar la simetría estructural de la partícula del virus. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Las proteínas determinan las características antigénicas del virus. La respuesta inmunitaria protectora del huésped está dirigida contra determinantes antigénicos de proteínas o glicoproteínas expuestas en la superficie de la partícula del virus. Algunos virus transportan enzimas proteicas dentro de los viriones. Las enzimas están presentes en cantidades muy pequeñas y probablemente no sean importantes en la estructura de las partículas del virus, sin embargo, son esenciales para el inicio de la replicación del ciclo viral, cuando el virión entra en una célula huésped. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Las proteínas virales presentan ciertas propiedades y son responsables de diversas funciones biológicas, tales como la protección del genoma viral, actividad enzimática, virulencia, inmunogenicidad, antigenicidad, entre otras. Existe una relación entre la estructura proteica viral y su material genético, esto quiere decir que variaciones de las proteínas virales, como consecuencia del cambio en el genoma, dan origen a variantes genéticas que determinan tipos y cepas que presentan distintas propiedades biológicas. (Peña y Faúndes, 2019)

### **Envoltura lipídica viral**

Varios virus diferentes contienen envolturas lipídicas como parte de su estructura. El lípido se adquiere cuando la nucleocápside viral brota a través de una membrana celular durante la maduración. La gemación ocurre solo en sitios donde las proteínas específicas del virus se han insertado en la membrana de la célula huésped. El proceso varía notablemente según la estrategia de replicación del virus y la estructura de la nucleocápside. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

La composición de fosfolípidos de una envoltura de virión es determinado por el tipo específico de membrana celular involucrada en el proceso de gemación. La adquisición de una membrana que contiene lípidos es un paso integral en la morfogénesis del virión en algunos grupos virales. Los virus que contienen lípidos son sensibles al tratamiento con éter y otros disolventes orgánicos, indicando que la interrupción o pérdida de lípidos da como resultado la pérdida de infectividad. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

### **Ácido nucleico viral**

Los virus contienen un solo tipo de ácido nucleico, ya sea ADN o ARN, que codifica la información genética necesaria para la replicación del virus. El genoma puede ser de cadena simple o doble, circular o lineal, y segmentado o no segmentado. El tipo de ácido nucleico, su polaridad y su tamaño son las principales características utilizadas para clasificar los virus en familias. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

El tamaño del genoma del ADN viral varía entre 3,2 kpb (*hepadnavirus*) a 375 kpb (*poxvirus*). El tamaño del genoma del ARN viral varía de aproximadamente 4 kb (*picobirnavirus*) a 32 kb (*coronavirus*). (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Los ARN virales existen en varias formas. El ARN puede ser una molécula lineal única (*picornavirus*). Para otros virus como el *ortomixovirus*, el genoma consta de varios segmentos de ARN que pueden estar débilmente asociados dentro del virión. El ARN aislado de virus con sentido del genoma positivo es infeccioso y la molécula funciona como un ARNm dentro de la célula infectada. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

El ARN aislado de los virus de ARN de sentido negativo, como el *rabdovirus* y *ortomixovirus*, no es infeccioso. Para estas familias virales, los viriones llevan una ARN polimerasa, que en la célula transcribe las moléculas de ARN genómico en varias moléculas de

ARN complementarias, cada una de las cuales puede servir como plantilla de ARNm. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

La secuencia y composición de nucleótidos de cada ácido nucleico virales distintivo, ya que muchos genomas virales han sido secuenciados. Estas secuencias pueden revelar relaciones genéticas entre aislamientos, incluidas relaciones inesperadas entre virus que no se cree que estén estrechamente relacionados. El número de genes en un virus puede estimarse a partir de los marcos de lectura abiertos deducidos de la secuencia de ácido nucleico. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Técnicas moleculares como el ensayo de la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación de ácidos nucleicos permiten también el estudio de la transcripción del genoma viral dentro de la célula infectada, como comparación de la relación de diferentes virus. El ácido nucleico viral puede caracterizarse por su perfil, basado en el uso de endonucleasas de restricción, enzimas que son clave en el ADN, en secuencias de nucleótidos específicas y la secuencia de genoma. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

### **Glicoproteínas virales**

Las envolturas virales contienen glucoproteínas. En contraste con los lípidos en las membranas virales, los cuales se derivan de la célula hospedera, las glucoproteínas de la envoltura están codificadas por virus. Sin embargo, los azúcares agregados a las glucoproteínas virales, generalmente reflejan la célula hospedera en la que crece el virus. Se encargan de unir la partícula del virus a una célula blanco, interactuando con un receptor celular. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Las glicoproteínas virales, también suelen estar involucrados en la membrana, en la etapa de fusión de la infección y son importantes antígenos virales. Como resultado de su posición en la superficie exterior del virión, con frecuencia están involucrados en la interacción de la partícula de virus con un anticuerpo neutralizante. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

La extensa glicosilación de las proteínas de la superficie viral puede prevenir la neutralización eficaz de una partícula de virus por un anticuerpo específico. Las estructuras tridimensionales de las regiones externas expuestas, de algunas glicoproteínas virales han sido

determinadas por cristalografía de rayos X. Tales estudios proporcionan, conocimientos sobre la estructura antigénica y las actividades funcionales de las glicoproteínas virales. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Las envolturas virales contienen glucoproteínas, a diferencia de los lípidos de las membranas virales, derivados de la célula huésped, las glucoproteínas de la envoltura son codificadas por el virus; sin embargo, los azúcares añadidos a las glucoproteínas virales con frecuencia reflejan los puntos de unión a la célula huésped donde crece el virus. Las glucoproteínas de la superficie de la envoltura viral adhieren la partícula viral a una célula específica mediante la interacción con un receptor celular. Se les implica en la etapa de fusión con la membrana durante la infección y son importantes antígenos virales. Como consecuencia de su posición en la superficie externa del virión, casi siempre participan en la interacción de la partícula viral con el anticuerpo neutralizante. (Guzmán, 2012)

### **Clasificación taxonómica (ICTV)**

En 1966, se estableció el Comité Internacional sobre la Nomenclatura de los Virus y se propuso un esquema general de taxonomía vírica usando binomios latinos. En este esquema incluyen todos los virus dentro del Phylum Vira, subdividido en Subphyla, Clases, Órdenes, Subórdenes, Familias y Géneros. En 1973 este mismo comité amplió sus objetivos y se renombró a sí mismo Comité Internacional sobre la Taxonomía de Virus (ICTV). (Peña y Faúndes, 2019)

Muchos géneros de virus son muy diferentes unos de otros, para ser reconocidos como un grupo separado y no como parte de una gran familia. Algunos géneros son monotípicos, esto es, contienen a una sola especie. (Peña y Faúndes, 2019)

Este sistema basa la clasificación en órdenes, familias, subfamilias, géneros y especies. Por lo tanto, la estructura general de la taxonomía es la siguiente: orden, familia, subfamilia, género y especie. (Peña y Faúndes, 2019)

1. Familia: Contiene propiedades comunes entre varios géneros, incluyendo composición bioquímica, estrategia de replicación viral, estructura de la partícula y organización general del genoma. (Peña y Faúndes, 2019)

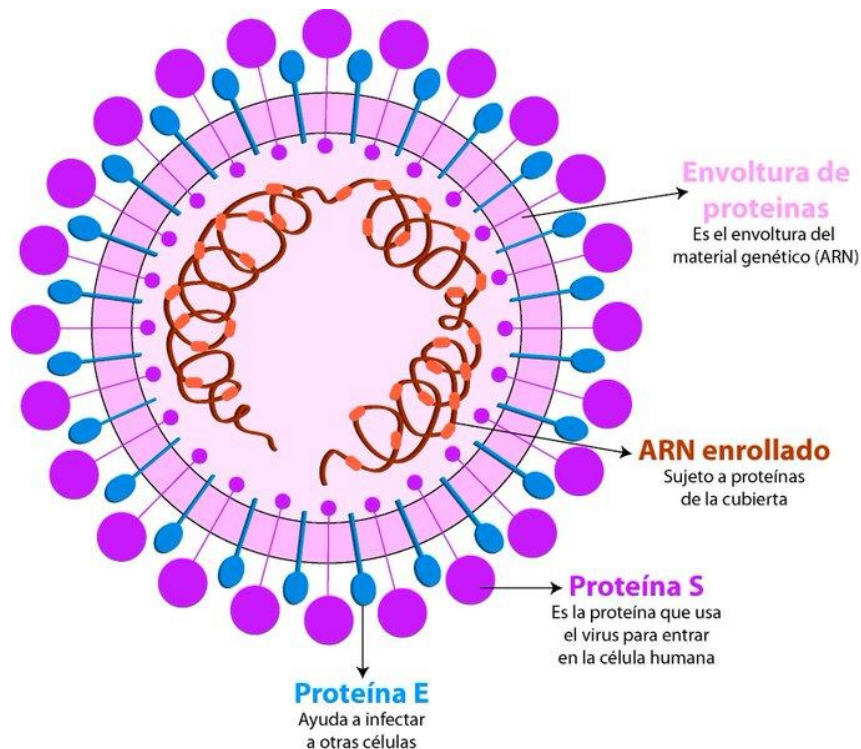
2. Género: presenta propiedades comunes dentro de un género, incluyendo la estrategia de replicación viral, tamaño del genoma, organización y/o número de segmentos, secuencias homólogas (propiedades de hibridación) y vector de transmisión. (Peña y Faúndes, 2019)
3. Especies: propiedades comunes dentro de una especie incluyendo el re-arreglo del genoma, secuencias homólogas (propiedades de hibridación), relaciones serológicas, vector de transmisión, rango del hospedero, patogenicidad, tropismo tisular y distribución geográfica. (Peña y Faúndes, 2019)

## **Virus ARN**

### **Características de los virus ARN**

Ayllón, Valdivia, García, Trespalacios y Cordero determinan que los virus con genoma ARN, o los virus que usan el ARN como intermediario replicativo son el grupo de parásitos intracelulares más abundante en la biosfera. Su material genético puede ser ARN de cadena simple o de hebra doble, de una sola cadena o segmentado en varios fragmentos. Su complejidad medida por la longitud de su genoma; está comprendida entre 3 y 30 kilobases. (Ayllón, Valdivia, García, Trespalacios y Cordero, G, 2006).

**Figura 10.**  
Estructura de un virus de ARN, coronavirus.



**Fuente:** Institut Pasteur Montevideo (2021).

### Familias de virus que contienen ARN

Los autores definen que los *picornavirus* son virus pequeños (28–30 nm) resistentes al éter que exhiben simetría cúbica. El genoma de su ARN es monocatenario y tiene un sentido positivo (es decir, puede servir como un ARNm) y tiene un tamaño de 7.2 a 8.4 kb. Los grupos que infectan a los seres humanos son enterovirus (*poliovirus*, *coxsackievirus*, *echovirus*, *parecovirus* y *rinovirus* [más de 100 serotipos que causan resfriados comunes]) y *hepatovirus* (hepatitis A). (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Los *astrovirus* son similares en tamaño a los picornavirus (28 a 30 nm), pero las partículas muestran una forma característica de estrella en su superficie. El genoma consiste en mRNA lineal, de sentido positivo y monocatenario con un tamaño de 6.8 a 7.0 kb. Estos virus pueden vincularse con gastroenteritis en seres humanos y animales. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *calicivirus*, son similares a los picornavirus, pero ligeramente más grandes (27 a 40 nm). Las partículas parecen tener depresiones cóncavas en su superficie. El genoma consiste en RNA monocatenario y de sentido positivo con un tamaño de 7.3 a 8.3 kb; el virión no tiene envoltura. Los agentes patógenos importantes en seres humanos son los norovirus (p. ej., el virus Norwalk), que causa gastroenteritis aguda epidémica. Otros agentes son fuente de infecciones en gatos, leones marinos o en primates. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *hepevirus*, son similares a los *calicivirus*. Las partículas son pequeñas (32 a 34 nm) y resistentes al éter. El genoma consiste en RNA monocatenario, de sentido positivo con un tamaño de 7.2 kb. No cuentan con la proteína genómica de unión (VPg, genome-linked protein). A este grupo pertenece el virus de la hepatitis E de seres humanos. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

*Picobirnavirus* son partículas sin cubierta, pequeñas (35 a 40 nm) de estructura icosaédrica. El genoma es de RNA lineal (dos segmentos) (bipartito), segmentado y bicatenario con un total alrededor de 4 kb. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *reovirus* son virus de tamaño medio (60 a 80 nm), resistentes al éter y sin envoltura, con simetría icosaédrica. Las partículas tienen dos o tres cubiertas proteínicas con conductos que se dirigen hacia toda la superficie y al centro del virus; proyecciones cortas que se extienden desde la superficie del virión. El genoma consiste en RNA lineal, bicatenario, segmentado (10 a 12 segmentos), con un tamaño total de 18 a 30 kbp. Los segmentos individuales de RNA varían en tamaño de 200 a 3 000 pares de bases. La replicación ocurre en el citoplasma; la redistribución de segmentos del genoma ocurre con facilidad. Los *reovirus* de seres humanos incluyen rotavirus, con su aspecto característico en forma de rueda y que causa gastroenteritis. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los arbovirus y los virus transportados por roedores son grupos ecológicos (no constituyen una familia viral) de partículas con propiedades físicas y químicas diversas. Los arbovirus (que incluye más de 350) tienen ciclos complejos que comprenden artrópodos como vectores que transmiten el virus a hospedadores vertebrados por medio de una picadura. La replicación viral no parece dañar al artrópodo infectado. Los *arbovirus* infectan a seres humanos, mamíferos, aves y reptiles, y utilizan como vectores a mosquitos y garrapatas. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Las enfermedades en seres humanos incluyen dengue, fiebre amarilla, fiebre del Nilo Occidental y encefalitis viral. Los virus transportados por roedores ocasionan infecciones persistentes en dichos animales y se transmiten sin un artrópodo vector. Los virus dentro de los grupos ecológicos anteriores pertenecen a varias familias que incluyen *arenavirus*, *bunyavirus*, *flavivirus*, *reovirus*, *rabdovirus* y *togavirus*. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Muchos *arbovirus* que son patógenos importantes en seres humanos se denominan *alfavirus* (p. ej., el virus de la rubéola) y pertenecen al grupo *togavirus*. Tienen una envoltura que contiene lípidos, son susceptibles al éter y su genoma está compuesto por RNA monocatenario de sentido positivo con un tamaño de 9.7 a 11.8 kb. El virión cubierto mide 65 a 70 nm. Las partículas virales maduran por gemación a partir de las membranas de la célula hospedadora. Un ejemplo es el virus de la encefalitis equina oriental. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *flavivirus* son virus con envoltura, con un diámetro de 40 a 60 nm y que contienen RNA de sentido positivo, monocatenario. El tamaño del genoma varía de 9.5 a 12 kb. Los viriones maduros se acumulan en cisternas del retículo endoplásmico. Este grupo de *arbovirus* incluye el virus de la fiebre amarilla y del dengue. La mayor parte de estos virus se transmiten por artrópodos en macrófagos. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *arenavirus* son virus pleomorfos, con envoltura, que varían en tamaño de 60 a 300 nm (promedio, 110 a 130 nm). El genoma consiste en RNA segmentado, circular y monocatenario con sentido negativo y de doble sentido con un tamaño total de 10 a 14 kb. La replicación ocurre en el citoplasma con el ensamble a través de gemación en la membrana citoplásmica. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *coronavirus* son partículas con envoltura, de 120 a 160 nm de diámetro que contienen genoma no segmentado de sentido positivo con RNA monocatenario y un tamaño de 27 a 32 kb. Son similares a los *ortomixovirus*, pero tienen proyecciones de superficie en forma de pétalos dispuestos en flecos, similares a una corona solar. La nucleocápside de los *coronavirus* se desarrolla en el citoplasma y madura por gemación hacia vesículas citoplásmicas. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Tales virus afectan a una reducida gama de hospedadores. En la mayor parte de los seres humanos, los coronavirus producen enfermedad respiratoria aguda leve (“resfriados”),

pero los nuevos coronavirus causan síndrome respiratorio agudo grave (SARS, severe acute respiratory syndrome) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, middle east respiratory syndrome). (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *retrovirus* son partículas esféricas con envoltura (diámetro de 80 a 110 nm), cuyo genoma contiene dos copias de RNA bicatenario en sentido positivo y lineal. Cada monómero de RNA tiene un tamaño de 7 a 11 kb. Las partículas contienen una nucleocápside helicoidal con cápside icosaédrica. La replicación es singular; el virión contiene la enzima transcriptasa inversa que produce una copia de DNA a partir del genoma formado por RNA. Este DNA adquiere forma circular y se integra en el DNA cromosómico del hospedador. El virus se replica a partir de un “provirus” integrado a la copia de DNA. En este grupo se incluyen los virus de la leucemia y sarcoma de animales y seres humanos, los virus espumosos de primates y los lentivirus. (virus de la inmunodeficiencia humana) (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *ortomixovirus* son virus con envoltura, de tamaño mediano (80 a 120 nm) que muestran simetría helicoidal. Las partículas son redondas o filamentosas con proyecciones superficiales que contienen actividad de hemaglutinina o neuraminidasa. El genoma consiste en RNA lineal, segmentado, de sentido negativo y monocatenario con un tamaño de 10 a 13.6 kb. Los segmentos varían de 890 a 2 350 nucleótidos cada uno. Todos los *ortomixovirus* son virus de la gripe (influenza) que infectan a los seres humanos o los animales. La recombinación viral y la transmisión a partir de otras especies explican el surgimiento de las nuevas cepas de virus A de la gripe que causan pandemias en seres humanos. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *bunyavirus* son partículas esféricas o pleomorfas, con envoltura, de 80 a 120 nm. El genoma está constituido por RNA trisegmentado, monocatenario y de sentido negativo o de ambos sentidos, con un tamaño general de 11 a 19 kb. Las partículas del virión contienen tres nucleocápsides circulares, con simetría helicoidal de casi 2.5 nm de diámetro y una longitud de 200 a 3 000 nm. La replicación se lleva a cabo en el citoplasma y la cubierta se adquiere por gemación en el aparato de Golgi. La mayor parte de los virus se transmite a vertebrados por medio de artrópodos (*arbovirus*). (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *bornavirus* son virus esféricos (70 a 130 nm), con envoltura. El genoma consiste en RNA lineal, monocatenario, no segmentado y de sentido negativo con un tamaño de 8.5 a

10.5 kb de tamaño. Una característica singular entre los virus RNA no segmentados, de sentido negativo es que la replicación y la transcripción del genoma viral ocurren en el núcleo. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *rabdovirus* son viriones con envoltura, tienen forma de una bala, son planos en un extremo y redondeados en el otro, con tamaño de casi  $75 \times 180$  nm. La envoltura tiene espículas de 10 nm. El genoma consiste en RNA lineal, monocatenario, no segmentado y de sentido negativo con un tamaño de 11 a 15 kb. Las partículas se forman por gemación a partir de la membrana celular. Los virus tienen una amplia gama de hospedadores. El virus de la rabia pertenece a este grupo. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

*Paramyxovirus*, son similares a los *ortomixovirus*, pero más grandes (150 a 300 nm). Las partículas son pleomorfas. La nucleocápside interna mide 13 a 18 nm y el genoma consiste en RNA lineal, monocatenario, no segmentado y de sentido negativo con un tamaño de 16 a 20 kb. La nucleocápside y la hemaglutinina se forman en el citoplasma. Aquellos que producen infección en seres humanos incluyen los virus de parotiditis, sarampión, parainfluenza y sincicial respiratorio. Tales virus tienen una gama estrecha de hospedadores. A diferencia de los virus de la gripe, los *paramixovirus* son estables desde el punto de vista genético. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los *filovirus* son virus pleomorfos, con envoltura que pueden tener un aspecto muy largo y filiforme. Por lo común, tienen 80 nm de ancho y casi 1 000 nm de longitud. La cubierta contiene peplómeros. El genoma consiste en RNA lineal, de sentido negativo, monocatenario con un tamaño de 18 a 19 kb. Los virus del Ébola y Marburg causan fiebre hemorrágica grave en África. Estos virus requieren medidas de contención energéticas (nivel 4 de bioseguridad) para su manipulación. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

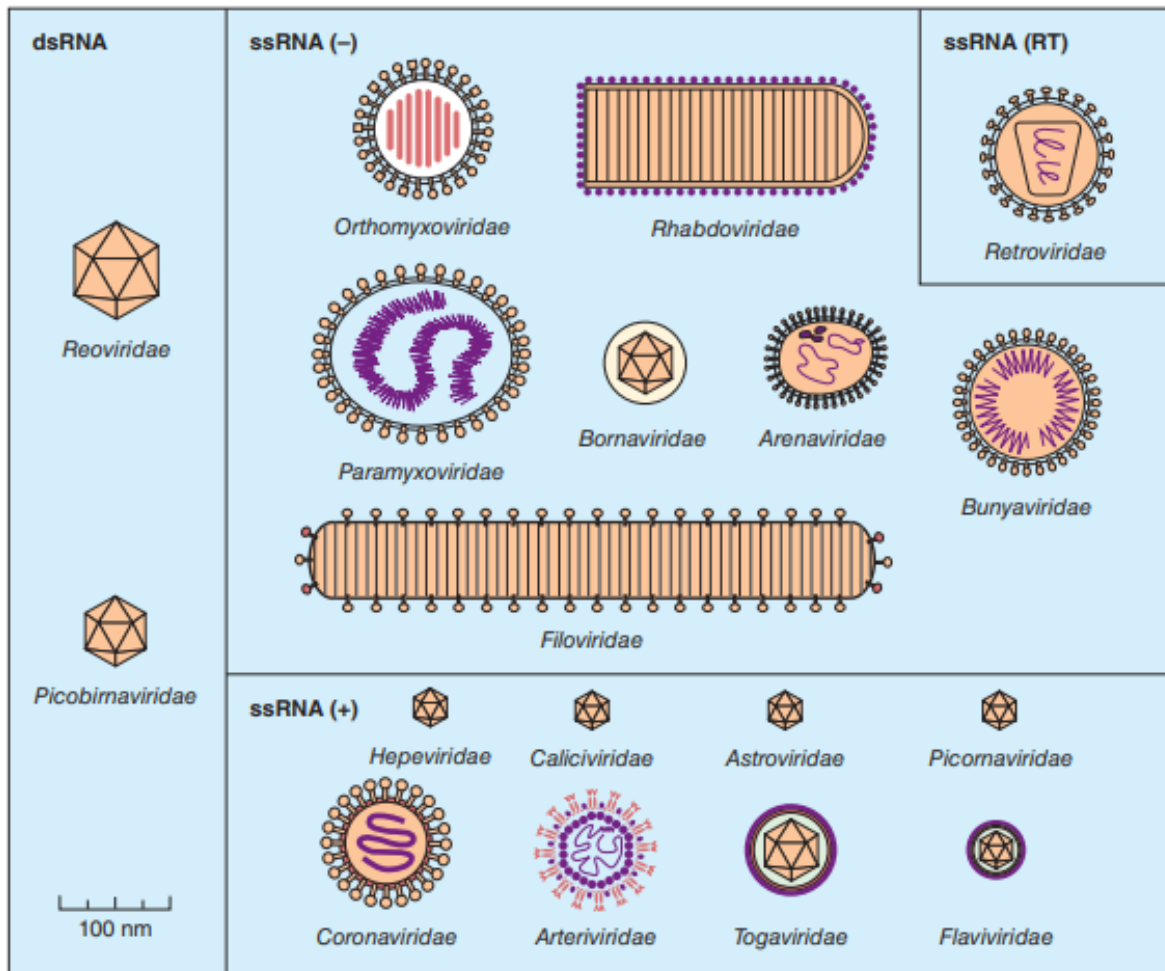
Los viroides son partículas infecciosas pequeñas que originan enfermedades de plantas. No se ajustan a la definición de los virus clásicos. Son moléculas de ácido nucleico sin una envoltura proteínica. Los viroides de vegetales son moléculas de RNA circulares con cierre covalente y monocatenarios que consisten en unos 360 nucleótidos; tienen una estructura cilíndrica con pares de bases muy ajustadas. Muestran replicación por un mecanismo totalmente nuevo. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los priones son partículas infecciosas compuestas sólo de proteínas sin ácido nucleico detectable. Son fuertemente resistentes a la inactivación por calor, formaldehído y luz

ultravioleta que inactiva a los virus. La proteína infectante del prión muestra plegamiento erróneo y cambia la conformación de la proteína nativa del prión codificada por un solo gen celular. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

**Figura 11.**

Familias de virus de ARN.



**Fuente:** Carroll, Morse, Mietzner y Miller (2016).

## Virus ADN

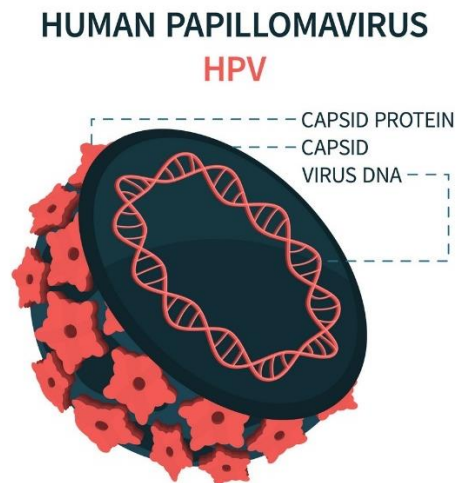
### Características de los virus ADN

Natural Human Genome (2020), establece que los virus que organizan su material genético en ADN de doble cadena, similar al que encontramos en las células eucariotas, son llamados “virus de ADN bicatenario”. Los virus de ADN monocatenario son aquellos que organizan su material genético en moléculas de ADN de cadena sencilla. Para que estos virus

consigan replicarse en la célula hospedadora, es necesario que, en su infección, el ADN de cadena simple se transforme en ADN de doble cadena. (Natural Human Genome, 2020)

**Figura 12.**

Ejemplo de un virus ADN: papilomavirus.



**Fuente:** Carroll, Morse, Mietzner y Miller (2016).

**Familias de virus que contienen ADN**

Ayllón, Valdivia, García, Trespacios y Cordero (2020), describen que los *anelovirus* (del latín anello que significa anillo) son viriones pequeños (~30 nm de diámetro), icosaédricos que carecen de una envoltura. El genoma viral es de sentido negativo, circular, de ADN monocatenario, de 2–4 kb de tamaño. Los *anelovirus* incluyen los virus torque teno y se distribuyen globalmente en la población humana y en muchas especies animales. No se han comprobado asociaciones específicas de enfermedades. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Los parvovirus, del latín *parvus*, pequeño, son virus muy pequeños con un tamaño de partícula de entre 18 y 26 nm. Las partículas tienen simetría cúbica con 32 capsómeros, pero no tienen envoltura. El genoma es lineal, DNA monocatenario, con un tamaño de 5 kb. La replicación ocurre sólo en las células con división activa; la cápside se ensambla en el núcleo de la célula infectada. Los parvovirus humanos B19 se replican en células eritroides inmaduras y causan varias consecuencias adversas que incluyen crisis aplásica, eritema infeccioso y muerte fetal. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los poliomavirus (virus de polioma) son virus pequeños (45nm), sin cubierta, termoestables, resistentes a solubilización, que presentan simetría cúbica con 72 capsómeros. Su nombre proviene de los términos griegos poly (muchos) y -oma (tumor) y denota la capacidad de algunos de estos virus para producir tumores u hospedadores infectados. El genoma es de DNA bicatenario circular de 5 kb de tamaño. Estas partículas tienen un ciclo de crecimiento lento, estimulan la síntesis de DNA de la célula y muestran replicación dentro del núcleo. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los poliomavirus más conocidos de seres humanos son el JC, agente causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, el virus BK, vinculado con nefropatía en receptores de trasplantes; y el virus de células de Merkel, que puede ocasionar la mayor parte de los carcinomas cutáneos con ese tipo de células. SV40, virus de primates, también infecta a seres humanos. Muchas de las especies animales tienen infecciones crónicas por uno o varios de los poliomavirus. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los papilomavirus (virus del papiloma, Figura 12) son similares a los poliomavirus en algunos aspectos, pero su genoma (8 kb) y tamaño (55 a 60 nm) son más grandes. El nombre proviene del latín papilla (pezón) y del griego -oma (tumor), describe las lesiones verrugosas producidas por las infecciones. Algunos tipos de virus del papiloma humano son agentes causales de cáncer genital en la población. Los virus de papiloma muestran gran especificidad de hospedador y tejidos, y no proliferan *in vitro* en células cultivadas. Muchas especies animales son portadoras del virus de papiloma. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los adenovirus (del latín adenos, glándula) son virus sin cubierta, de tamaño mediano (70 a 90 nm) que presentan simetría cúbica y protuberancias filiformes que sobresalen de los capsómeros; facilitan su fijación al huésped. Su genoma es DNA bicatenario lineal de 26 a 48 kb de tamaño. En el núcleo se efectúa la replicación. Los perfiles complejos de empalme generan mRNA. Cuando menos 57 tipos infectan a los seres humanos, en particular en las membranas mucosas, y algunos de ellos persisten en el tejido linfoide. Los adenovirus originan enfermedades agudas de vías respiratorias, conjuntivitis y gastroenteritis. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los hepadnavirus (del latín hepa, hígado) son virus pequeños (40 a 48 nm) con cubierta que contiene moléculas de DNA parcialmente bicatenario y circular, que tienen en

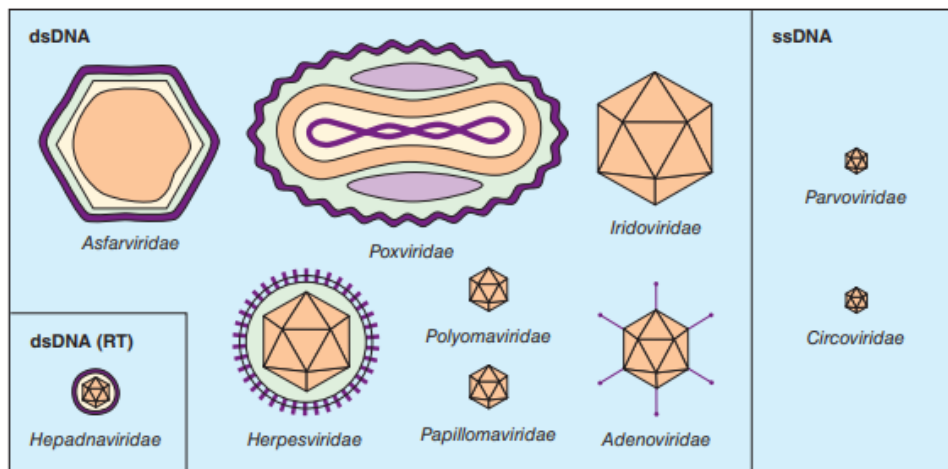
promedio tamaño de 3.2 kbp. La replicación comprende la reparación de espacios monocatenarios en DNA, transcripción de RNA y transcripción inversa del RNA para elaborar DNA genómico. El virus consiste en un centro de la nucleocápside icosaédrico de 27 nm con una cubierta fuertemente adherida que contiene lípido y un antígeno de superficie viral. La proteína de superficie se produce excesivamente de manera característica durante la replicación del virus, que acaece en el hígado y de ahí pasa al torrente sanguíneo. Los hepadnavirus como el virus de hepatitis B originan hepatitis aguda y crónica; las infecciones persistentes conllevan un gran riesgo de que al final se desarrolle cáncer de hígado. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los herpesvirus (virus del herpes) son una familia de virus grandes 150 a 200 nm de diámetro. El término proviene del latín herpes (reptar), que describe la naturaleza propagada de las lesiones cutáneas por tales partículas. La nucleocápside tiene 100 nm de diámetro con simetría cúbica y 162 capsómeros, rodeados de una cubierta que tiene lípido. El genoma es de DNA bicatenario lineal, de 120 a 240 kb de tamaño. Las infecciones latentes pueden perdurar toda la vida del hospedador por lo común en las células ganglionares o linfoblastoides. Los virus herpéticos de seres humanos incluyen los tipos 1 y 2 del virus de herpes simple (lesiones de boca y genitales); el virus de varicela-zóster (varicela y zóster de la boca o boqueras), el virus citomegálico, el de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa y vínculo con neoplasias de seres humanos), entre otros.(Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

Los poxvirus son grandes partículas rectangulares u ovoides de 220 a 450 nm de largo  $\times$  140-260 nm de ancho  $\times$  140-260 nm de espesor. La estructura de la partícula es compleja, con una cubierta que contiene lípido. Su nombre proviene del término anglosajón *pokkes* que denota bolsa, y se refiere a las lesiones vesiculares características de la piel. El genoma es lineal, con cierre covalente, DNA bicatenario y un tamaño de 130 a 375 kb. Las partículas de poxvirus contienen casi 100 proteínas, las cuales incluyen muchas con actividad enzimática, como la RNA polimerasa dependiente de DNA. La replicación ocurre por completo en el citoplasma de la célula. Todos los poxvirus tienden a causar lesiones cutáneas. (Carroll, Morse, Mietzner y Miller, 2016)

**Figura 13.**

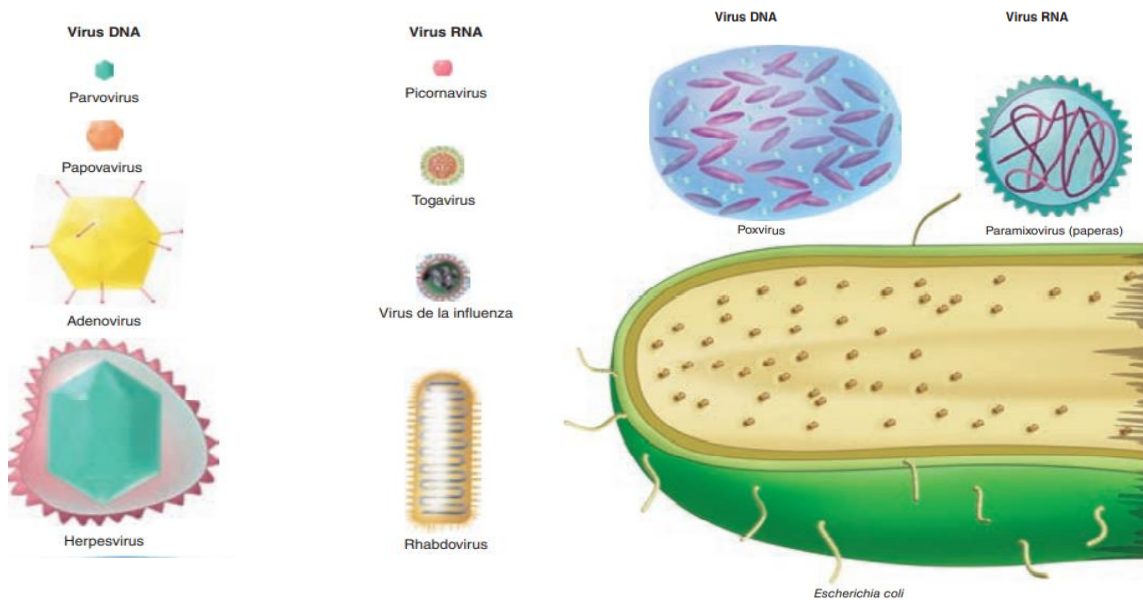
Estructuras de diversos virus de ADN.



Fuente: Carroll, Morse, Mietzner y Miller (2016).

#### Figura 14.

Comparación del tamaño de diversos virus con otros microbios.



Fuente: Ray y Ray (2010).

#### Mecanismos de transmisión viral

Los virus pueden transmitirse por distintos mecanismos, como el contacto directo de una persona a otra, indirecto a través de fómites (objetos inertes contaminados) o por gotitas que se eliminan al hablar, toser o estornudar. Otras formas de adquirir enfermedades virales

son la transmisión vertical (de la madre al hijo), sexual (por contacto con lesiones o secreciones genitales infectadas), el trasplante de órganos, las picaduras de insectos y por la vía parenteral. En esta última, el ingreso viral se produce mediante transfusiones de sangre o sus derivados, agujas y jeringas contaminadas (adictos a drogas intravenosas que comparten agujas), hemodiálisis. (Negroni y González, 2017)

Las enfermedades virales o virosis tienen distintas puertas de entrada o formas de ingreso al organismo, a continuación, se mencionan algunos ejemplos de cada una:

1. Respiratoria o inhalatoria: por esta vía, que es muy frecuente, ingresan los virus que producen gripe, resfrío, sarampión, rubéola, paperas, varicela. (Negroni y González, 2017)
2. Digestiva o vía fecal-oral: los virus de la hepatitis A y E, de la poliomielitis, el rotavirus, el virus Coxsackie A (agente etiológico de la herpangina y de la enfermedad mano-pie-boca). (Negroni y González, 2017)
3. Piel: los poxvirus (virus de la viruela y virus del molusco contagioso), los virus herpes simple tipos 1 y 2 y los distintos tipos de virus del papiloma humano (HPV). (Negroni y González, 2017)
4. Transcutánea: por picaduras de insectos, como los virus del dengue y de la fiebre amarilla, o por mordeduras de animales infectados por el virus de la rabia. (Negroni y González, 2017)
5. Transplacentaria: algunos virus que atraviesan la placenta producen malformaciones congénitas en el feto, como el de la rubéola y el citomegalovirus (CMV). • Genital: los virus herpes simple tipos 1 y 2, citomegalovirus (CMV), virus papiloma humano (HPV), virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de hepatitis B y D. (Negroni y González, 2017)
6. Parenteral: por esta vía ingresan el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y los virus de la hepatitis B, C y D. (Negroni y González, 2017)

### **Mutaciones**

Los autores, definen que una mutación se refiere a la síntesis molecular o modificación de uno o varios cambios nucleotídicos en un gen que lo diferencia de su parental. Las tasas de mutaciones se refieren a la cantidad de errores que ocurren por nucleótido o por

genoma y por ronda de síntesis o dicho en otras palabras es la frecuencia con que ocurre una mutación durante la replicación del genoma y es un excelente parámetro para medir el grado de mutabilidad entre los diferentes virus. (Ayllón, Valdivia, García, Trespalacios y Cordero, G, 2006)

Los virus son un grupo de parásitos genéticos obligados muy heterogéneo que experimenta cambios genéticos a través de varios mecanismos. Entre ellos, se encuentra la mutación que es la última fuente de variabilidad genética y la materia prima de la evolución. Numerosas estimaciones de tasas de mutación han sido realizadas haciendo uso de métodos bioquímicos y genéticos. Las tasas de mutación en virus varían desde  $10^{-4}$  a  $10^{-8}$  sustituciones nucleotídicas por base por infección celular. (Risso, 2019)

Desde el punto de vista evolutivo, existen tres tipos de mutaciones: beneficiosas (mejoran el fenotipo, individuos favorecidos por la selección natural), neutrales (no afectan a la eficacia biológica) y deletéreas (tienden a ser eliminadas de la población). La fijación o la pérdida de una mutación y por consiguiente, la cantidad de diversidad genética en las poblaciones virales está determinada por la acción de la deriva genética, la selección natural, la recombinación y el flujo genético. En consecuencia, la evolución se basa en el origen de variación genética y la posterior fijación de los cambios. (Risso, 2019)

Las frecuencias alélicas pueden variar de forma aleatoria fruto de la deriva genética. Este proceso estocástico está determinado por el tamaño poblacional efectivo que, a su vez, es dependiente de otros factores como los cuellos de botella durante la transmisión o la estructura espacial. Generalmente, a medida que el tamaño poblacional es más pequeño, la deriva genética aumenta, pues el error de muestreo es mayor. (Risso, 2019)

Una de las consecuencias de la deriva genética es la pérdida de diversidad, pues solo un subconjunto de la población contribuye a la siguiente generación. A pesar de sus grandes tamaños poblacionales, los virus experimentan deriva genética. Durante su transmisión, sufren cuellos de botella importantes de manera que, cada vez que se inicia una nueva infección, esta puede ser iniciada por una o unas pocas partículas virales. Asimismo, al terminar el ciclo, la distribución de la progenie no es uniforme. (Risso, 2019)

Muchas partículas virales serán defectuosas y sin éxito reproductivo mientras que unas pocas contribuirán con grandes cantidades de material genético para que tenga lugar la

siguiente generación. Cuando la deriva actúa de manera reiterada, se van perdiendo sucesivamente genotipos, y puesto que la mayoría de mutaciones son deletéreas, se producirá una pérdida de eficacia en la población, lo que se conoce como Trinquete de Müller. (Risso, 2019)

Además de la deriva genética, la celeridad y la probabilidad de que la frecuencia de un alelo cambie en la población dependen del tipo y la presión de la selección natural. Cuando el tamaño de la población es grande, a diferencia de la deriva genética, la selección natural modifica las frecuencias alélicas de forma no aleatoria, permitiendo así adaptar la población al ambiente. Por ende, la selección natural es el proceso por el que tiene lugar la supervivencia de unos individuos frente a otros con base en su eficacia biológica. (Risso, 2019)

El término eficacia biológica define al número de descendientes producidos por un individuo que contribuirán a la siguiente generación. Este parámetro es relevante a la hora de estudiar los mecanismos evolutivos y generalmente se calcula en relación a un genotipo de referencia en un ambiente dado. (Risso, 2019)

La selección positiva describe la selección de alelos beneficiosos, cuya frecuencia se espera que vaya aumentando a lo largo de las sucesivas generaciones hasta que estos lleguen a fijarse en la población. Los alelos beneficiosos y que están bajo selección positiva pueden disminuir su frecuencia debido a la deriva genética, principalmente cuando su frecuencia es baja. En contraposición, la selección purificadora captura el proceso de selección frente a mutaciones perjudiciales o deletéreas. (Risso, 2019)

La recombinación también determina la evolución de los virus haciendo posible la fijación de genotipos y la purga de mutaciones deletéreas. El proceso de recombinación se produce cuando al menos dos genomas virales coinfectan la misma célula huésped y tiene lugar el intercambio de segmentos genéticos. En virus, generalmente el intercambio genético no es recíproco, como en los organismos diploides, es decir, el receptor de una determinada porción genómica no actúa como donante de la porción reemplazada en la fuente original. (Risso, 2019)

Dos tipos de recombinación han sido identificadas en virus, la primera es la recombinación homóloga, en la que se intercambian dos segmentos similares. La segunda, corresponde a la recombinación no homóloga o ilegítima, en la que se intercambian segmentos dispares y que frecuentemente da lugar a estructuras aberrantes. Un mecanismo particular de

recombinación en el que se produce la reordenación de segmentos genómicos completos tiene lugar en virus con genomas segmentados. (Risso, 2019)

La recombinación no homóloga es poco frecuente en los virus de RNA mientras que en virus de DNA puede ocurrir a frecuencias similares que la recombinación homóloga. No obstante, la recombinación homóloga parece ser el mecanismo más frecuente entre los virus de dsDNA. Se ha postulado que la recombinación facilita la transmisión de material genético entre especies, su relevancia real es bastante incierta en algunos virus de RNA. (Risso, 2019)

La aparición de mutaciones beneficiosas hará que los organismos aumenten su eficacia biológica y en consecuencia, generen una mayor descendencia y por tanto, su frecuencia aumentará en la población. La selección positiva favorecerá a estas variantes y estas irán escalando hasta alcanzar la cima adaptativa. (Risso, 2019)

### **Replicación de los virus**

Los virus se multiplican sólo en las células vivas. La célula hospedera proporciona la energía, el mecanismo sintético y los precursores de bajo peso molecular para la síntesis de proteínas virales y ácidos nucleicos. El ácido nucleico viral lleva la especificidad genética para codificar todas las macromoléculas específicas del virus de una manera altamente organizada. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Para la replicación, la célula huésped debe proporcionar energía, mecanismos de síntesis, y precursores de bajo peso molecular para sintetizar proteínas y ácidos nucleico virales, el ácido nucleico viral contiene la especificidad de una manera muy organizada para codificar todas las macromoléculas específicas del virus. (Guzmán, 2012)

Para que este proceso ocurra, las proteínas virales deben sintetizarse en la máquina celular huésped, por tanto, el virus debe producir un ARNm utilizable, la característica más peculiar de la multiplicación viral es que poco después de la interacción con una célula huésped, el virión infectante se fragmenta y pierde su infectividad cuantificable. Un único virión puede dar origen a varios o incluso a miles de virus similares en una sola célula huésped, este proceso puede modificar drásticamente la célula huésped y por lo general, causa su muerte. Esta multiplicación ocurre mediante el ciclo lítico (culmina con la lisis y la muerte de la célula huésped) o el ciclo lisogénico (la célula huésped infectada permanece viva). (Guzmán, 2012)

### **Ciclo lítico:**

La primera etapa es la adsorción, en donde la cola del fago se fija a los receptores específicos de la pared bacteriana (intervienen en esa fijación los filamentos caudales y la placa basal) otros se fijan con los spikes (proteínas que tienen en su envoltura), ciertas enzimas situadas en la placa basal debilitan la pared de la bacteria. La segunda etapa corresponde a la inyección del ácido nucleico, se contrae la vaina caudal y el eje tubular atraviesa la pared, a partir de aquí la cápside inservible, pierde la actividad. (Guzmán, 2012)

La tercera etapa posee el nombre de eclipse, aparentemente no le pasa nada a la bacteria, pero en realidad el virus interrumpe el metabolismo bacteriano. El ADN bacteriano es degradado y los genes virales se encargan de reconducir el metabolismo utilizando los componentes de la bacteria para realizar copia de los capsómeros y síntesis del ácido nucleico. (Guzmán, 2012)

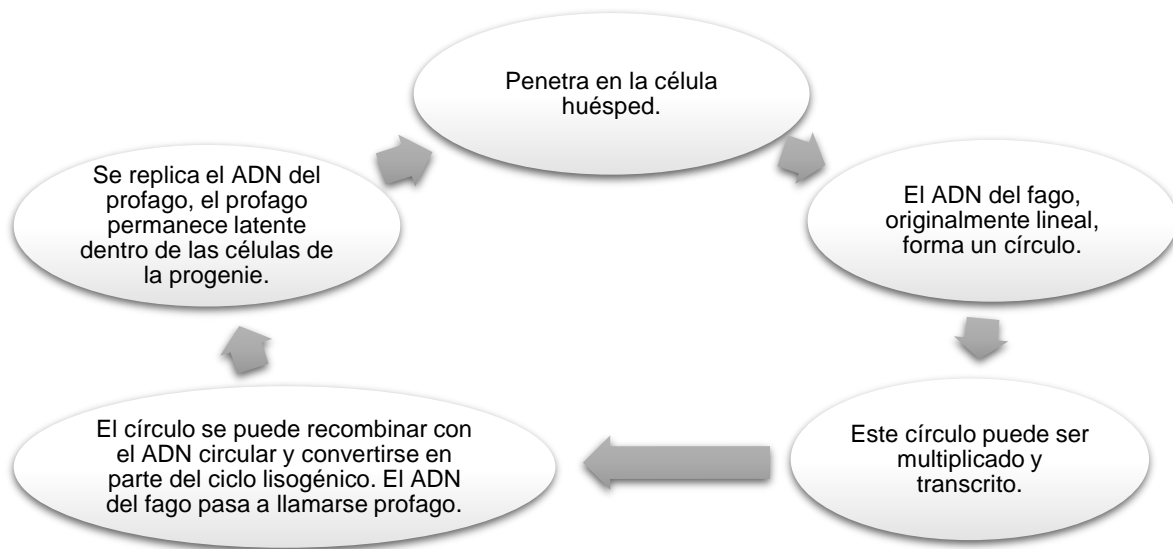
La cuarta etapa se denomina ensamblaje, en donde los capsómeros recién sintetizados se ensamblan alrededor de las moléculas del ADN ayudados por una proteína para formar nuevas partículas virales. Por último, la quinta etapa es la lisis y liberación, para que una enzima rompa la pared bacteriana y los virus sean liberados. (Guzmán, 2012)

### **Ciclo lisogénico:**

Algunos virus no causan la lisis y la muerte de la célula huésped cuando se multiplican, estos fagos lisogénicos (atenuados, inactivos o atemperados) pueden llegar a desarrollar un ciclo lítico posteriormente por diversos factores. Las células huéspedes participantes se denominan células lisogénicas. (Guzmán, 2012) (Figura 15). Con la lisogenia se logran tres resultados importantes:

- Las células lisogénicas son inmunes a la reinfección por el mismo fago, en cambio la célula huésped no es inmune a infecciones por otros tipos de fagos.
- Conversión por el fago, es decir que la célula huésped puede exhibir nuevas propiedades.
- Posibilita la transducción especializada (sólo se transfieren ciertos genes bacterianos). La transducción especializada es medida por un fago lisogénico, que empaqueta el ADN de la célula huésped junto con su propio ADN en la misma cápside, cuando se extrae el profago del cromosoma huésped los genes adyacentes de cada lado pueden permanecer adosados al ADN del fago. (Guzmán, 2012)

**Figura 15.**  
Fases del ciclo lisogénico.



**Fuente:**Elaboración propia.

### **Etapas generales en el ciclo de replicación viral**

#### **1. Adhesión**

El primer paso en la infección viral es la adhesión o interacción de un virión con un sitio receptor específico sobre la superficie de una célula, las moléculas receptoras difieren para cada virus, pero en general son glucoproteínas, en algunos casos el virus se enlaza a secuencias de proteínas (por ejemplo, Picornavirus), y en otros a oligosacáridos (por ejemplo, Ortomixovirus y Paramixovirus). Se estima que el enlace al receptor refleja homologías configuracionales fortuitas entre una estructura de la superficie del virión y un componente de la superficie celular, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana se une al receptor CD4 sobre las células del sistema inmunitario. La presencia o ausencia de receptores desempeña una función determinante para el tropismo celular y la patogenia viral. (Guzmán, 2012)

En un huésped susceptible no todas las células expresan los receptores necesarios (por ejemplo, el poliovirus sólo puede atacar las células del SNC y del intestino de los primates), cada célula susceptible puede contener más de 100 mil sitios receptores para un determinado virus; la etapa de adhesión puede iniciar cambios estructurales irreversibles en el virión. (Guzmán, 2012)

## 2. Penetración

Después de enlazarse la partícula viral pasa al interior de la célula, los virus entran a las células eucariontes por pinocitosis, un proceso celular activo por el cual se incorporan los nutrientes y otras moléculas a la célula, la membrana plasmática de una célula se pliega continuamente hacia adentro para formar vesículas que contienen elementos originados fuera de la célula y que se incorporan al interior celular para ser digeridos; si un virión se adosa a la membrana plasmática de una posible célula huésped esta incluirá al virión en un pliegue de la membrana plasmática y formará una vesícula. (Guzmán, 2012)

Los virus con envoltura pueden ingresar por un método alternativo denominado fusión, en el cual la envoltura viral se fusiona con la membrana plasmática y libera la cápside hacia el interior del citoplasma de la célula. Por ejemplo, el VIH penetra en las células por este método. (Guzmán, 2012)

## 3. Pérdida de la envoltura

La pérdida de la envoltura ocurre de manera concomitante con la penetración o poco después. Es la separación física del ácido nucleico viral de su cubierta proteica una vez que se incluye el virión en la vesícula. (Guzmán, 2012)

La cápside se digiere cuando la célula intenta digerir el contenido de la vesícula o la cápside sin la envoltura puede ser liberada al citoplasma de la célula huésped, este proceso varía con el tipo de virus, algunos virus animales logran la eliminación de la cubierta por la acción de las enzimas lisosómicas de la célula huésped, éstas degradan las proteínas de la cápside del virus. (Guzmán, 2012)

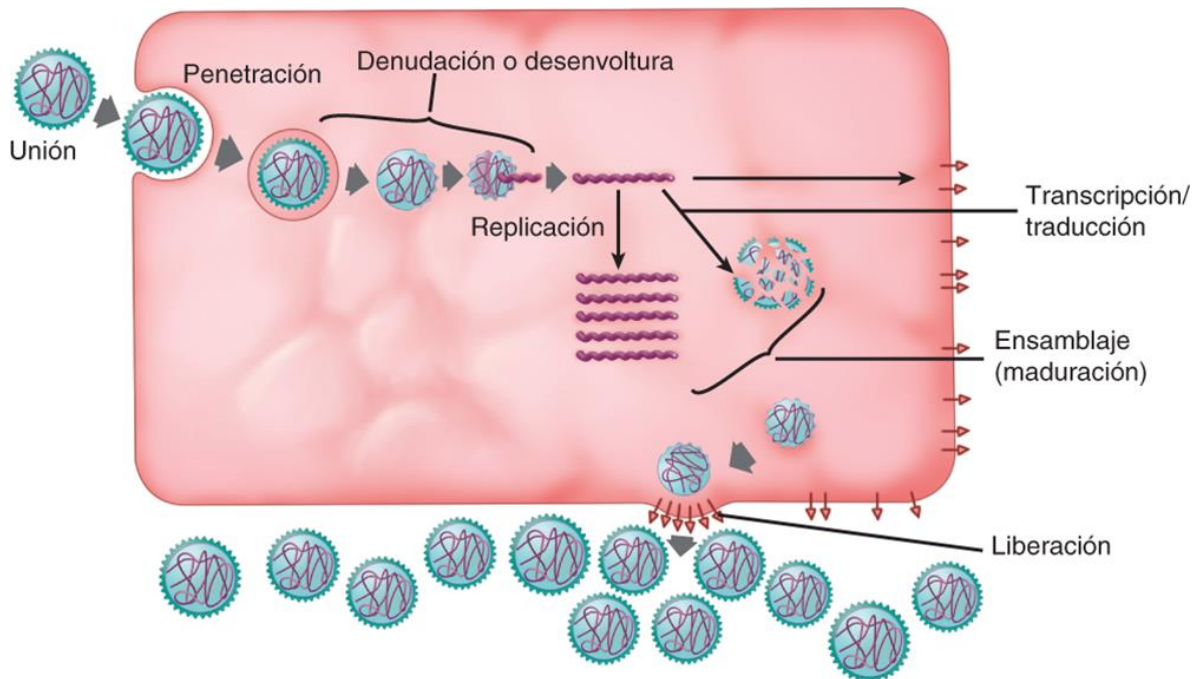
En el caso de otros virus la eliminación de la cubierta parece ser causada exclusivamente por las enzimas del citoplasma de la célula huésped. Debido a que los virus son parásitos intracelulares obligados, en consecuencia, los antivirales deben inhibir selectivamente las funciones virales sin dañar al huésped; uno de los desafíos en el desarrollo de agentes antivirales es la identificación de los pasos en la replicación viral y no forman parte de la función celular normal. (Guzmán, 2012)

Entre los fenómenos virales únicos están la adhesión, penetración descubrimiento, síntesis de ADN dirigida por ARN (transcripción inversa), ensamblaje y liberación del virión

intacto. Cada uno de estos pasos puede tener elementos complejos con posibilidad de inhibición, en algunos casos los antivirales no inhiben en forma selectiva un fenómeno único de replicación, sino que inhiben a la polimerasa del ADN. (Guzmán, 2012)

**Figura 16.**

Etapas generales del ciclo de replicación viral.



**Fuente:** Ryan (2021).

## Epidemiología

La caracterización epidemiológica de las enfermedades permite conocer su naturaleza y comportamiento y decidir el tipo de respuesta necesaria para su control, al igual que en las clásicas enfermedades agudas infecciosas, las características del huésped humano y su entorno social y ambiental son determinantes de la producción o no del daño a la salud. (Organización Panamericana de la Salud, 2011)

Los avances en cuanto al conocimiento y control de las enfermedades transmisibles han tenido como resultado una reducción notable de su morbilidad y mortalidad en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados y sobre todo, en los grupos de población en riesgo beneficiados con los programas de salud pública. Sin embargo, el espectro de las

enfermedades transmisibles también está evolucionando rápidamente en relación con un conjunto de fuertes cambios sociales y ambientales contemporáneos. El crecimiento poblacional con expansión de pobreza y migración urbana, la globalización de la tecnología, el incremento de viajes y comercio internacional son, entre otros, cambios que afectan el riesgo de exposición y susceptibilidad a agentes infecciosos. (Organización Panamericana de la Salud, 2011)

Un hecho relevante en tiempos recientes es la aparición de enfermedades transmisibles nuevas o desconocidas y el resurgimiento de otras que ya estaban o que se creía estaban controladas. A estas enfermedades transmisibles se les llama emergentes y reemergentes. Muchos factores o interacción de factores pueden contribuir a la emergencia de una enfermedad transmisible. Las nuevas enfermedades transmisibles emergentes pueden resultar por cambios o evolución de los organismos existentes; las enfermedades conocidas pueden propagarse a nuevas áreas geográficas o nuevas poblaciones humanas. (Organización Panamericana de la Salud, 2011)

La historia natural de la enfermedad es el curso de la enfermedad desde el inicio hasta su resolución. En otras palabras, es la manera propia de evolucionar que tiene toda enfermedad o proceso, cuando se abandona a su propio curso. El proceso se inicia con la exposición de un huésped susceptible a un agente causal y termina con la recuperación, la discapacidad o la muerte. (Organización Panamericana de la Salud, 2011)

En las enfermedades transmisibles, el período de latencia es el tiempo que transcurre desde la infección hasta que la persona se vuelve infecciosa. El período de incubación es el tiempo que transcurre desde la infección hasta la presentación de síntomas. En el caso de las enfermedades no transmisibles la terminología difiere un poco, y se considera que el período de latencia corresponde al período que transcurre entre el desarrollo de enfermedad subclínica hasta la presentación de síntomas. (Organización Panamericana de la Salud, 2011)

Crawford (2020) define que toda vez que un virus emergente grave (como una cepa nueva de la gripe) consigue establecerse en una población, suele anclarse en forma de epidemias cíclicas durante las cuales infecta a mucha gente susceptible que se vuelve inmune a ataques posteriores. Cuando la mayoría de la población se ha inmunizado, el virus se traslada y no regresa hasta que haya surgido una población susceptible nueva que, por lo común, está formada por personas nacidas después de la última epidemia. (Crawford, 2020)

Los virus se propagan entre huéspedes de formas muy diversas, pero los que causan epidemias graves suelen utilizar métodos veloces y eficaces, como el aire o la ruta fecal-oral. El primero de estos es el método más eficaz para la propagación en países industrializados, donde la gente suele vivir en pueblos y ciudades abarrotados, mientras que la segunda ruta es más eficaz en países no industrializados, sobre todo en aquellos con unas condiciones de higiene deficientes. (Crawford, 2020)

En términos generales, las infecciones víricas se distinguen por los órganos afectados, de manera que los virus aerotransportados causan principalmente enfermedades respiratorias, como gripe, el resfriado común o neumonía, mientras que los virus que se transmiten por contaminación fecal-oral provocan trastornos intestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarreas. (Crawford, 2020)

Las enfermedades, en su distribución en la población, siguen patrones que se pueden describir, y potencialmente proyectar en el futuro, en términos matemáticos. Ese es, entre otras, el campo de estudio, tanto de la bioestadística como de la epidemiología (30). Es claro que la predicción de enfermedades crónicas sea relativamente más sencilla y, por ende, más precisa. Con enfermedades infecciosas, particularmente epidémicas y emergentes, el reto es mucho mayor (31). Los modelos dinámicos más empleados para estas predicciones se denominan SEIR, que corresponde a las letras iniciales de susceptibles, expuestos, infectados y recuperados (en donde se incluyen los fallecidos). (Rosselli, 2020)

## **Generalidades de la familia de los coronavirus**

### **Características de los coronavirus**

Los coronavirus pertenecen a la familia *coronaviridae*, con ARN de cadena positiva. Su nombre es atribuido a las coronas que tiene en la superficie que son parecidas a espigas en forma de corona en su superficie. Estos virus fueron identificados y descritos por primera vez a mediados de 1960, tras ser detectados en cavidades nasales de pacientes, y pueden causar enfermedades leves como el resfriado común o enfermedades graves como el SARS y MERS. (Hinojosa, Carhuas, Hinojosa, Mendoza, Rodríguez, Pineda y Tomaylla, 2020)

En la actualidad se conocen siete tipos de coronavirus que infectan humanos, cuatro de ellos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) son muy comunes y algunos de ellos están presentes en el resfriado común junto a otros agentes patógenos como

los rinovirus, por lo que se estima que una proporción muy alta de la población ha desarrollado defensas frente a ellos estando mayoritariamente inmunizados. (National Geographic, 2021)

**Tabla 2.**

Propiedades importantes de los coronavirus.

<b>Virión</b>	Esférico, 120-160 nm de diámetro, nucleocápside helicoidal.
<b>Genoma</b>	ARN monocatenario, lineal, no segmentado, polaridad positiva, 27-32 kb, cubierto y poliadenilado, infeccioso.
<b>Proteínas</b>	Dos glucoproteínas y una fosfoproteína. Algunos virus contienen una tercera glucoproteína (hemaglutinina esterasa).
<b>Envoltura</b>	Contiene grandes espigas, ampliamente espaciados, en forma de palo de golf o pétalo.
<b>Replicación</b>	Citoplasma; las partículas maduran por gemación en el retículo endoplásmico y en el complejo de Golgi.
<b>Características sobresalientes</b>	Causa resfriados, SARS y MERS. Muestra alta frecuencia de recombinación. Díficil de crecer en cultivo celular.

**Fuente:** Riedel, Morse, Mietzner y Miller (2020).

### **Estructura y composición**

Con respecto a los coronavirus, que son partículas envueltas de 120 a 160 nm que contienen un genoma no segmentado de ARN monocatenario de polaridad positiva (27–32 kb), el genoma más grande entre los virus de ARN. Los genomas están poliadenilados en el extremo 3'. El ARN genómico aislado es infeccioso. La nucleocápside helicoidal tiene un diámetro de 9–11 nm. En la superficie externa de la envoltura hay proyecciones ampliamente espaciadas en forma de palo de golf o de pétalo de 20 nm de longitud, que simulan una corona solar. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Las proteínas estructurales del virus están formadas por una proteína del nucleocápside (N, *nucleocapsid*) fosforilada de 50–60 kDa, una glucoproteína de membrana (M) de 20–35 kDa que sirve como una proteína matriz embebida en la bicapa lipídica de la envoltura e interactúa con el nucleocápside y la espiga (S; 180–220 kDa), glucoproteína que forma los peplómeros en forma de pétalo. Algunos virus, incluido el coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43), contienen una tercera glucoproteína (HE; 65 kDa) que causa hemaglutinación y tiene una actividad acetiltransferasa. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

**Figura 17.**

Coronavirus humano OC43, espigas grandes y ampliamente espaciadas que forman una corona alrededor del virión.

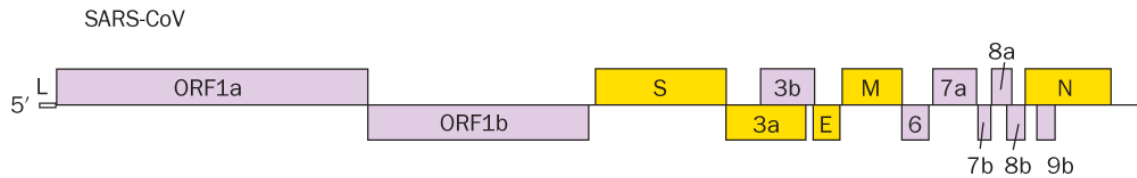


**Fuente:** Riedel, Morse, Mietzner y Miller (2020).

El orden de los genes para las proteínas codificadas por todos los coronavirus corresponden a Pol-S-E-M-N-3'. Lo que respecta al número y el orden de genes en los coronavirus, varían con los marcos de lectura abiertos que codifican proteínas no estructurales y la proteína HE. El virus de SARS contiene un número comparativamente grande de genes intercalados para proteínas no estructurales en el extremo 3' del genoma. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

**Figura 18.**

Organización genómica de los coronavirus.



**Fuente:** Riedel, Morse, Mietzner y Miller (2020).

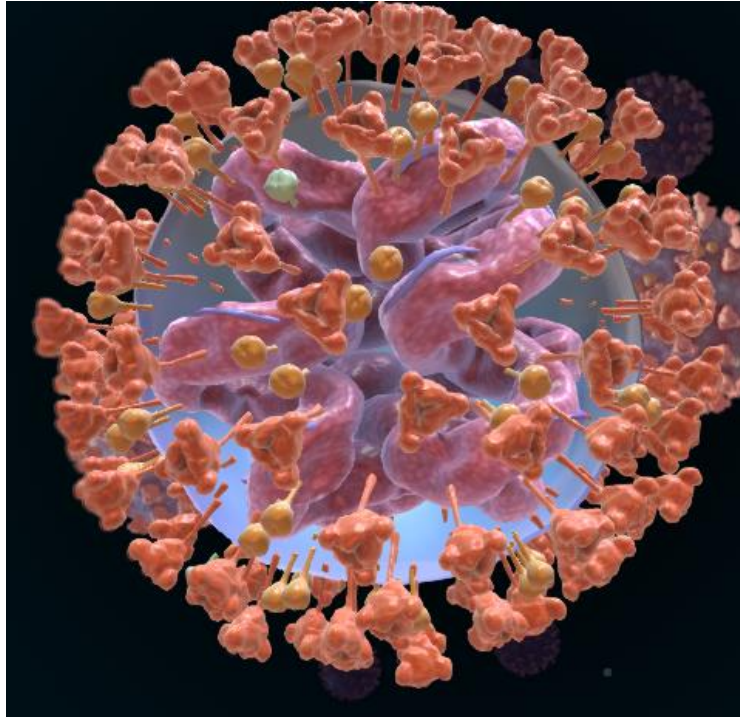
El genoma del coronavirus del SARS (SARS-CoV) es de aproximadamente 29.7 kb. En la Figura 18, los cuadros sombreados en amarillo representan marcos de lectura abiertos que codifican proteínas estructurales; las cajas sombreadas en color lavanda codifican proteínas no estructurales. Los ORF separados dentro de cada gen se traducen de una sola especie de ARNm. S: espiga; E: envoltura; M: transmembrana; N: nucleocápside. Los productos de escisión ORF1 se designan nsp1–16 e incluyen una fosfatasa, proteinasas de cisteína, una ARN polimerasa dependiente de ARN, una helicasa y una endorribonucleasa.

### **Tipos de coronavirus**

Se han registrado siete cepas de coronavirus relacionados con enfermedades respiratorias en humanos, cuatro CoVh endémicos del hombre que se asocian con enfermedad respiratoria leve y autolimitada, los cuales son Human Coronavirus 229E (HCoV-229E), Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63), HCoV-OC43 y HCoV HKU. Mientras los otros tres CoV, causan síndrome respiratorio severo con altas tasas de mortalidad: Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), MERS-CoV, y el Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). (Hinojosa, Carhuas, Hinojosa, Mendoza, Rodríguez, Pineda y Tomaylla, 2020)

### **Figura 19.**

Visualización artística de la estructura del coronavirus SARS-CoV-2.



**Fuente:** Access Medicina (2021).

### **Replicación de los coronavirus**

Cabe destacar que los coronavirus humanos no crecen bien en el cultivo celular, los detalles de la replicación viral provienen de estudios con el virus de la hepatitis de ratón, que está estrechamente relacionado con la cepa humana OC43. El ciclo de replicación tiene lugar en el citoplasma de las células. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

El virus se une a los receptores en las células blanco por las espigas de la glucoproteína en la envoltura viral (ya sea por S o HE). El receptor para el coronavirus humano 229E es la aminopeptidasa N, mientras que un receptor funcional para el SARS-CoV es la enzima convertidora de angiotensina 2. El receptor de MERS-CoV es la dipeptil peptidasa 4, también conocida como CD26. Múltiples isoformas de la familia de las glucoproteínas relacionadas con el antígeno carcinoembrionario sirven como receptores para el coronavirus de ratón. La partícula se internaliza, probablemente por endocitosis absorbente. La glucoproteína S puede causar la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

En este proceso, el primer evento después del desprendimiento del revestimiento es la traducción de ARN genómico viral para producir una ARN polimerasa dependiente de

ARN específica de virus. La polimerasa viral transcribe un ARN complementario de longitud completa (cadena negativa) que sirve como plantilla para una serie anidada de cinco a siete ARNm subgenómicos. Sólo se traduce la secuencia del gen 5' terminal de cada ARNm. Las copias de ARN genómico de longitud completa también se transcriben del ARN complementario. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Las moléculas de ARN genómico recién sintetizadas interactúan en el citoplasma con la proteína del nucleocápside a fin de formar los nucleocápsides helicoidales. Hay un sitio de unión preferido de la proteína N dentro de ARN líder. La nucleocápside brota a través de las membranas del retículo endoplásmico rugoso y el complejo de Golgi en áreas que contienen las glucoproteínas virales. Los viriones maduros pueden entonces ser transportados en vesículas a la periferia o pueden ser liberados en la lisis celular. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Aparentemente, los viriones no se forman por gemación en la membrana plasmática. Se pueden ver grandes cantidades de partículas en el exterior de las células infectadas y presumiblemente son absorbidas después de la liberación del virión. Ciertos coronavirus inducen fusión celular; esto está mediado por la glucoproteína S y requiere un pH de 6.5 o superior. Algunos coronavirus establecen infecciones persistentes de las células en vez de ser lisadas. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

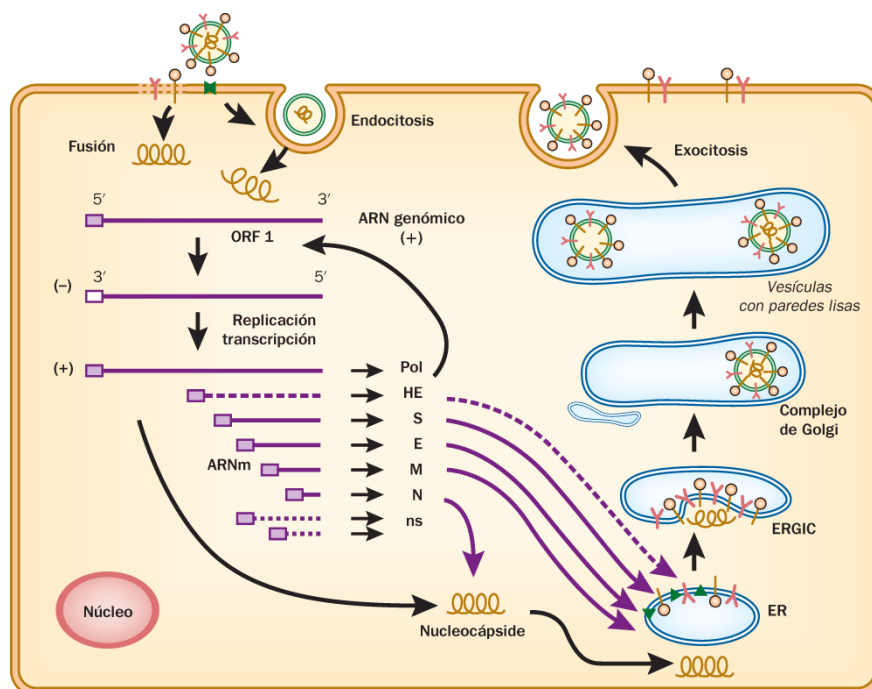
Los coronavirus exhiben una alta frecuencia de mutación durante cada ronda de replicación, incluida la generación de una alta incidencia de mutaciones por deleción. Los coronavirus sufren una alta frecuencia de recombinación durante la replicación; esto es inusual para un virus de ARN con un genoma no segmentado y puede contribuir a la evolución de nuevas cepas de virus. (Riedel, Morse, Mietzner y Miller, 2020)

Los viriones se unen a glucoproteínas de receptor específico o a glucanos, a través de la proteína de la espiga. La penetración y el desprendimiento del revestimiento se producen por la fusión mediada por la proteína S de la envoltura viral con la membrana plasmática o las membranas endosómicas. El gen 1 de ARN genómico viral se traduce en una poliproteína, la cual se procesa para producir el complejo transcriptasa-replicasa. El ARN genómico se usa como plantilla para sintetizar ARN de cadena negativa, que son empleados para sintetizar ARN genómico de longitud completa y ARNm subgenómico. (Perlman y Anderson, 2007)

Cada ARNm se traduce para producir sólo la proteína codificada por el extremo 5' de ARNm, incluidas las proteínas no estructurales. La proteína N y el ARN genómico recién sintetizado se ensamblan para formar los nucleocápsides helicoidales. La glucoproteína M de membrana se inserta en el retículo endoplásmico (ER, endoplasmatic reticulum) y se ancla en el complejo de Golgi. El nucleocápside (N más ARN genómico) se une a la proteína M en el compartimento incipiente (ERGIC). (Perlman y Anderson, 2007)

Las proteínas E y M interactúan desencadenando la aparición de viriones, encerrando el nucleocápside. Las glucoproteínas S y HE están glucosiladas y trimerizadas, se asocian con la proteína M y se incorporan a las partículas de virus que maduran. Los viriones se liberan por fusión de vesículas de tipo exocitosis con la membrana plasmática. Los viriones pueden permanecer absorbidos por las membranas plasmáticas de las células infectadas. Todo el ciclo de replicación del coronavirus ocurre en el citoplasma. (Perlman y Anderson, 2007)

**Figura 20.**  
Organización genómica de los coronavirus.



**Fuente:**Perlman y Anderson (2007).

## **Farmacología antiviral**

Sherris destaca que los virus están compuestos de DNA o RNA, una cubierta proteínica (cápside) y en muchos, una envoltura de lípido o de lipoproteína. El ácido nucleico codifica para enzimas involucradas en la replicación y para varias proteínas estructurales. Los virus usan moléculas (aminoácidos, purinas, pirimidinas) proporcionadas por la célula y estructuras celulares (ribosomas) para funciones sintéticas. De este modo, uno de los desafíos en el desarrollo de fármacos antivirales es la identificación de los pasos en la replicación viral que son singulares para el virus y no son usados por la célula normal. (Ryan, 2021)

Entre los eventos virales singulares están la fijación, penetración, eliminación de la cubierta, síntesis de DNA dirigida por RNA (transcripción inversa) o síntesis de RNA dirigida por RNA (virus RNA), y ensamblaje y liberación del virión intacto. Cada uno de estos pasos puede tener elementos complejos con el potencial de inhibición. Por ejemplo, el ensamblaje de algunas partículas de virus requiere una enzima viral singular, proteasa, y esto ha llevado al desarrollo de inhibidores de la proteasa. (Ryan, 2021)

En algunos casos, los fármacos antivirales no inhiben de manera selectiva un evento de la replicación único, sino que inhiben la DNA polimerasa. Los inhibidores de esta enzima aprovechan el hecho de que el virus está sintetizando ácidos nucleicos con mayor rapidez que la célula, por ende, hay una inhibición relativamente mayor del DNA viral que del celular. (Ryan, 2021)

En muchas infecciones virales agudas, en especial respiratorias, la mayor parte de la replicación viral ya ha ocurrido cuando los síntomas están empezando a aparecer. Es poco probable que el inicio de terapia antiviral en esta etapa tenga repercusiones importantes sobre la enfermedad. Para estos virus, la inmunoprofilaxis o la quimioprofilaxis, más que la terapia, es un método más lógico. Sin embargo, muchas otras infecciones virales se caracterizan por replicación viral continua, y la inhibición viral resulta beneficiosa, como en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y las hepatitis B y C crónicas. (Ryan, 2021)

El sistema inmune es la primera defensa para esta invasión, sin embargo, en muchos casos esta protección es insuficiente, por lo que se requiere el uso de agentes que retrasen la replicación viral y fortalezcan el sistema inmune de tal forma que pueda combatir la infección. Mientras el virus se está replicando utilizan muchas vías bioquímicas y metabólicas de las células hospederas infectadas. Ha resultado difícil alcanzar una actividad antiviral útil sin afectar el metabolismo normal de la célula infectada, causando también efectos tóxicos en

células no infectadas. Los antivirales ejercen su acción inhibiendo, ya sea la entrada del virus, bloqueando enzimas importantes en la replicación o ensamblaje viral así como la salida del virus en la célula. La eficacia óptima clínica va a depender del tiempo que transcurra antes de empezar el tratamiento y a la vez de la prevención de la infección. (León, 2021)

Para los autores Errecalde, Marín y Eddi (2021), según su mecanismo de acción, los antivirales se clasifican en:

1. Inhibidores de la penetración viral:

La primera etapa de la infección es la fijación del virus a la célula huésped gracias a una interacción específica entre una proteína de la superficie externa del virus y una o varias moléculas de la superficie celular, el receptor o receptores. Las células que expresan este receptor o receptores específicos se denominan sensibles al virus. Su número y su diversidad definen la extensión del tropismo de este virus. La penetración del virus a la célula se realiza por endocitosis o, sólo en el caso de los virus con envoltura, por fusión entre la envoltura viral y la membrana celular. A esta penetración sigue un proceso de decapsidación que expone total o parcialmente el genoma viral al ambiente intracelular. Los inhibidores de la penetración viral, son los fármacos que impiden que el virus penetre en las células o que liberen su carga genética en el citoplasma celular mediante:

- a. Inhibición selectiva de la neuraminidasa viral: presente en los virus de la influenza A y B.
- b. unión a la proteína CD4: para impedir la fusión de la cápside del virus a la membrana celular y la entrada del material viral dentro del citoplasma.
- c. inhibición de la proteína viral M2: que permite la acidificación del virión necesaria para la decapsidación del virus.

2. Inhibidores de la replicación del material genético viral:

Actúan inhibiendo las enzimas que participan en la reproducción genética del virus, por lo que impiden su multiplicación en la célula afectada. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Se clasifican en:

- a. Inhibidores de la ADN polimerasa que permite la replicación del material genético de los ADN virus: Si bien los fármacos inhibidores de la enzima, no destruyen los virus, impiden la replicación viral y, por lo tanto, la proliferación.

Se utilizan en el tratamiento de los virus herpes simple 1 y 2, varicela zóster, Epstein- Barr y citomegalovirus.

- b. Inhibidores de la transcriptasa inversa: que permite a los retrovirus, transformar su ARN en ADN, para que sea replicado junto con la célula parasitada.
- c. Inhibidores de la integrasa: la integrasa del VIH, facilita la integración del genoma del virus con el genoma celular, proceso indispensable para la replicación viral.
- d. Inhibidores de la ARN polimerasa (NS5B) y de la proteína NS5A: la proteína no estructural 5B (NS5B) es una proteína viral que se encuentra en el virus de la hepatitis C (VHC). Se trata de una ARN polimerasa dependiente de ARN, que tiene la función clave de replicar el ARN viral del VHC mediante el uso de la cadena de ARN viral positivo como plantilla para catalizar la polimerización de los ribonucleótidos trifosfatos (rNTP) durante la replicación del ARN.
- e. Inhibidores de la polimerasa B o proteína básica 2 (PB2) gripal: la cual desempeña un papel esencial en el inicio de la replicación del genoma viral y modula la actividad del complejo de ribonucleoproteína (RNP).

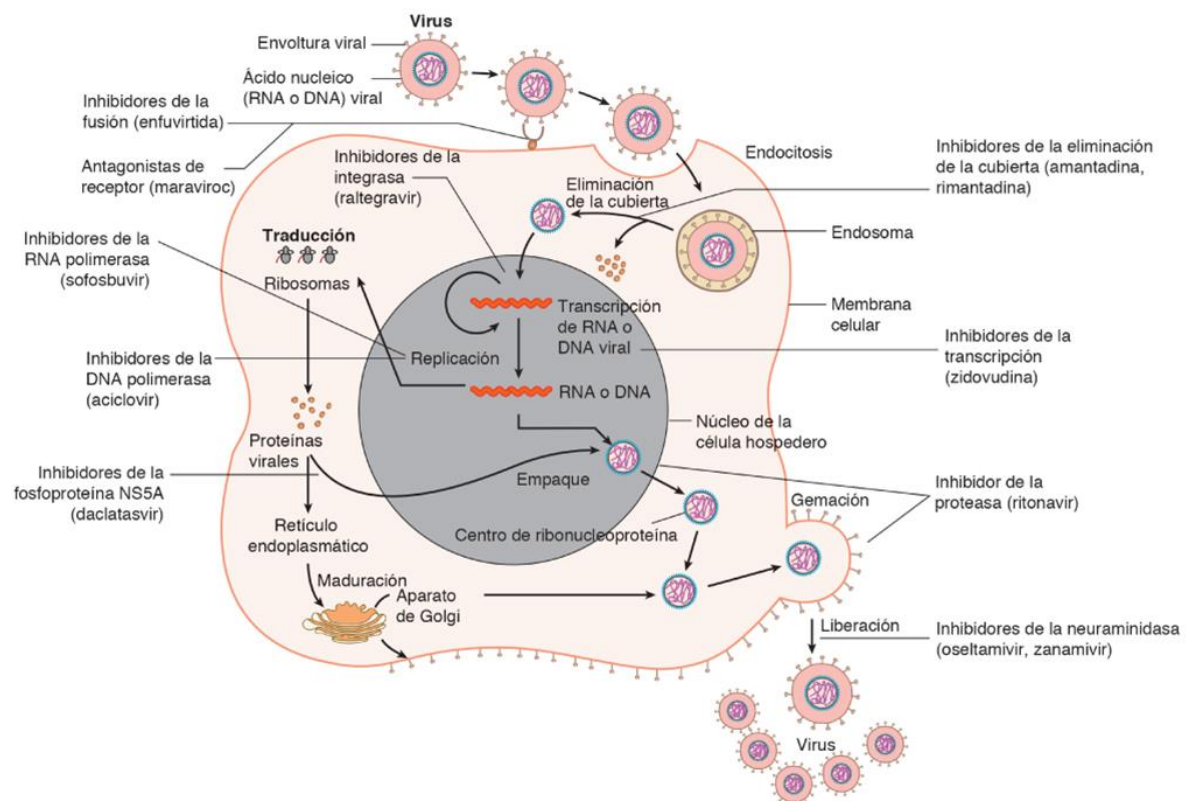
Inhibidores del ensamblaje de nuevas partículas virales: por ejemplo, muchas proteínas vitales para el virus VIH, son precursores poliproteicos que tienen que ser fraccionados para obtener las proteínas específicas en su forma útil. El corte de estas cadenas, en cada caso, está catalizado por una proteasa específica. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

- a. Inhibidores de la proteasa de VIH: la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) es reconocida como el método de tratamiento más efectivo para el SIDA. Los inhibidores de la proteasa juegan un papel muy importante en la TARGA. Sin embargo, la baja biodisponibilidad y la toxicidad insoportable son sus desventajas más frecuentes. Por lo tanto, se necesita imperiosamente el desarrollo de inhibidores de proteasa más seguros y potencialmente prometedores. Dada la especificidad del objetivo de estos medicamentos, existe el riesgo, como en los antibióticos, del desarrollo de virus mutantes resistentes a los medicamentos.

Las combinaciones de medicamentos antirretrovirales en un solo fármaco incluyen por lo general dos o mas medicamentos con el siguiente mecanismo de acción: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI); inhibidores NO nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI); inhibidores de la integrasa; inhibidores de la proteasa; e inhibidores enzimáticos del metabolismo de antirretrovirales. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

**Figura 21.**

Esquema general de la acción antiviral.



**Fuente:** Ryan (2021).

Los avances en el tratamiento antiviral empezaron a principios del decenio de 1950, cuando la búsqueda de fármacos contra el cáncer generó varios nuevos compuestos capaces de inhibir la síntesis de DNA de los virus. Los dos antivirales de primera generación, 5-yododesoxiuridina y trifluorotimidina, tenían poca especificidad (inhibían el DNA de la célula hospedadora y del virus), lo que los hizo muy tóxicos para su uso sistémico. Sin embargo, ambos fármacos son eficaces cuando se utilizan en forma tópica para el tratamiento de la queratitis herpética. (Safrín, 2013)

El conocimiento de los mecanismos de la replicación viral ha proporcionado información de los pasos críticos en el ciclo vital de esos microorganismos que pueden servir como blanco potencial del tratamiento antiviral. La investigación reciente se ha dirigido a la identificación de fármacos con mayor selectividad, más alta potencia, estabilidad in vivo y menos efectos tóxicos. (Safrín, 2013)

Los fármacos antivirales, sin duda alguna han sido un aporte sustancial para el tratamiento de las enfermedades virales. Si bien se reconoce que los antivirales hasta el presente no tienen el mismo nivel de actividad terapéutica que los antibióticos, en el caso de algunas graves enfermedades virales como el SIDA, para la cual no existen aún vacunas, el tratamiento antiviral ha sido exitoso como salvavidas. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

El enfoque conceptual para el desarrollo de fármacos antivirales, está en constante desarrollo. En el pasado, el enfoque principal se había centrado solo en las vías de entrada del virus al organismo, y esto sin duda ha sido y sigue siendo una estrategia muy correcta. En la actualidad, esta estrategia se complementa con un conjunto más amplio de medidas, que incluyen: compuestos que se dirigen a objetivos virales genéricos como la síntesis de ARN o ADN y podrían ser activos contra una variedad de diferentes virus y compuestos que se dirigen contra las actividades celulares del huésped, necesarias para la replicación de virus, que podría apuntar a uno o un espectro de virus. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Estas dianas abarcan un amplio espectro de moléculas que van desde proteínas de adhesión, receptores de entrada, factores celulares, y en general cualquier estructura o moléculas implicadas en la replicación del virus y en los mecanismos de resistencia celular a la infección. Además, las metodologías establecidas para el descubrimiento de nuevos fármacos ahora se complementan con el uso de grandes bases de datos y métodos en evolución en bioinformática. El núcleo principal de estas técnicas se encuentra en la utilización de *hardware* y *software* para solucionar o investigar problemas sobre escalas de tal magnitud que sobrepasan el discernimiento humano. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Hay un mayor énfasis en la reutilización o reposicionamiento de medicamentos ya aprobados para uso humano, impulsados por el tiempo excesivo y el costo del desarrollo de medicamentos. En ausencia de vacunas, los antivirales cobran vital importancia para ayudar al tratamiento y la evolución de enfermedades virales. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

### **Alternativas de prevención antiviral, mediante inmunoglobulinas específicas**

La respuesta de anticuerpos es crucial para prevenir muchas infecciones virales y también puede contribuir a la resolución de la infección. Cuando un vertebrado se infecta con un virus, se producen anticuerpos contra muchos epítomos en múltiples proteínas de virus. Un epítomo, también conocido como determinante antigénico, es la parte de un antígeno que es reconocido por el sistema inmune, específicamente por anticuerpos, células B o células T. Por ejemplo, el epítomo es la pieza específica del antígeno viral al que se une un anticuerpo. La parte de un anticuerpo que se une al epítomo se denomina paratopo. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Un subconjunto de estos anticuerpos puede bloquear la infección del virus mediante un proceso que se denomina neutralización. Los anticuerpos pueden neutralizar la infectividad viral de varias maneras, a saber: pueden interferir con la unión del virión a los receptores, bloquear la adsorción a nivel celular, evitar el recubrimiento de los genomas en los endosomas o causar la agregación de partículas del virus. Muchos virus envueltos se lisan cuando los anticuerpos antivirales y el complemento del suero interrumpen las membranas. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Los viriones que infectan las superficies mucosas encuentran anticuerpos secretados de IgA presentes en las superficies apicales de las células epiteliales. Los virus que se propagan en la sangre estarán expuestos a los anticuerpos IgG e IgM. De hecho, el tipo de anticuerpo que se produce puede influir en el resultado de la infección viral. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

La infección con poliovirus provoca respuestas de IgM e IgG en la sangre, pero la IgA de la mucosa es vital para bloquear la infección. La gran mayoría de las vacunas contra la gripe se administran por inyección y estimulan la producción de anticuerpos IgG; son pobres inductores de anticuerpos IgA mucosos. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

Por último, el potencial terapéutico de los anticuerpos monoclonales se ha evidenciado en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral, en las que la administración temprana de plasma convaleciente o inmunoglobulina hiperinmune de pacientes que contienen títulos de anticuerpos significativos, ha reducido la carga viral, manifestaciones graves y mortalidad en enfermos. (Moneriz y Castro, 2020)

Este tipo de estudios se ha basado en la capacidad de neutralización de anticuerpos específicos que reconocen epítomos de regiones particulares del virus o sus ligando de unión celular, como por ejemplo los receptores ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) o epítomos de unión de residuos de aminoácidos sobre el fragmento S (proteína S viral-glicoproteína “spike”) del CoV, cuya inhibición impide la fusión celular del virus. (Moneriz y Castro, 2020)

### **Aspectos funcionales y aplicaciones de los interferones en los virus**

El interferón (IFN) se descubrió durante un estudio de la interferencia vírica en el cual la infección previa con un virus atenuado protegía el animal frente a la acción subsiguiente de un virus más virulento. Se encontró que el virus que interfería producía una sustancia que confería protección contra la infección subsiguiente por otro virus. La asociación de esta sustancia con el fenómeno de interferencia dio lugar al nombre de «interferón». (Fresno, 2018)

El IFN ha sido considerado durante años como un agente antivírico directo. Sin embargo, el posterior descubrimiento de varios tipos de IFN, entre ellos, de un cierto tipo de IFN, denominado inicialmente inmune (gamma-IFN) sintetizado por linfocitos estimulados por mitógenos o antígenos y la modulación por éste y en menor medida por los otros IFN (alfa y beta) de la acción de las células del sistema inmune, ha conducido a la consideración de los IFN como citoquinas de amplias y complejas acciones inmunorreguladoras implicadas en el control homeostático de las funciones celulares. (Fresno, 2018)

El descubrimiento de algunas propiedades de los IFN como la antiproliferativa y la antivírica produjo un enorme interés por su posible aplicación clínica. El IFN, especialmente desde que se ha podido obtener en grandes cantidades con la tecnología de ADN recombinante, ha sido sujeto de numerosos ensayos clínicos y ha probado su eficacia en algunos tumores, así como en ciertas infecciones víricas. (Fresno, 2018)

En cierto modo, el sistema del IFN es diferente del sistema inmune y, sin embargo, es una parte integral del mismo. Cualquier tipo celular es capaz de producir IFN alfa/beta y, por lo tanto, influir al sistema inmune. Además, éste puede producir su propio IFN, que tiene efectos muy importantes no sólo en el sistema inmune sino también fuera de él. La respuesta a la infección o a la aparición de tumores resulta de la integración de la inmunidad celular y

humoral reguladas por diversas citoquinas, algunas de las cuales influyen en la producción y acción de los IFN y, a su vez, el IFN ejerce numerosos efectos en la actividad y síntesis de otras citoquinas. (Fresno, 2018)

Esta interacción puede ser sinérgica o antagónica y representa una compleja malla de interacciones reguladoras. El IFN aumenta la actividad citotóxica de los linfocitos T (Te), este aumento parece deberse a varias causas. Los Te reconocen el antígeno asociado al complejo principal de histocompatibilidad (VIHC) y los IFN inducen la expresión de estas moléculas. El incremento de MHC aumenta la asociación con éste de las proteínas víricas, favoreciendo el reconocimiento de las células T citotóxicas. Como resultado, el reconocimiento y subsecuentemente la actividad citotóxica contra células infectadas resulta incrementada. Así, el IFN no sólo restringiría la infección produciendo un estado antivírico en la célula, sino incrementando la susceptibilidad de las células infectadas a la lisis. (Fresno, 2018)

Además, el IFN favorece la diferenciación de los Te. Todos los IFN ejercen una acción reguladora sobre la producción de anticuerpos. Esta regulación puede ser positiva o negativa dependiendo de la dosis y el tiempo de administración de FN. Recientemente se ha encontrado que el gamma-IFN es un factor de diferenciación de linfocitos B y es capaz de modular selectivamente la producción de isotipos de IgG, aumentando algunos isotipos o inhibiendo otros, dependiendo de la relación con otras linfoquinas como IL-48. Los IFN también afectan de modo variable la respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH), dependiendo de la dosis y el tiempo de administración, aunque se cree que el gamma-IFN desempeña un importante papel en la fase efectora de esta respuesta. (Fresno, 2018)

Estudios in vivo realizados por varios grupos han demostrado que el IFN parece tener una aplicación terapéutica en ciertas infecciones víricas, aunque no en todas. En principio el IFN puede tener un efecto antivírico directo, afectando a las células Te o a las NK. Las células Te parecen desempeñar un importante papel en la lisis de células infectadas por virus. Sin embargo, el IFN in vivo no parece resultar eficaz frente a todos los virus. No todos los virus, al infectar células del hospedador las convierten en susceptibles de lisis por linfocitos citotóxicos NK. Sin embargo, se ha detectado una excelente correlación entre los virus en los que el IFN parece actuar in vivo y aquellos que convierten a las células que infectan en susceptibles de lisis por NK. (Fresno, 2018)

El IFN ejerce una acción como antivírico de varios modos, al inhibir la replicación vírica, al inducir la producción de IFN por linfocitos NK, al activar las células NK de varios modos. Así mismo, cuando las células infectadas que han sido protegidas por IFN son, así mismo, mucho más sensibles a la lisis por los linfocitos NK, la interacción de las células NK con estas células infectadas pretratadas con IFN induce un gran incremento en la síntesis de IFN por las NK, con lo que se produce un circuito amplificador y por último, el IFN disminuye la susceptibilidad a la lisis NK de las células normales del huésped no infectadas. (Fresno, 2018)

En resumen, todas estas acciones del IFN convergen en proteger al individuo de la acción de ciertos virus, de los cuales herpesvirus puede ser el ejemplo más representativo. El hecho de que las células NK sean capaces de lisar células infectadas por varios virus plantea la cuestión del tipo o mecanismo de reconocimiento de las células infectadas por las NK y su relación con las NK antitumorales, especialmente a la luz de la no distribución clonal de los receptores de éstas. Se ha encontrado que, aunque se necesita replicación vírica para que una célula infectada sea susceptible, la infección por varios virus diferentes parece inducir la aparición en la membrana de receptores para la transferrina, que son una de las estructuras dianas reconocidas por células NK. (Fresno, 2018)

Los IFN son citoquinas tan poderosas que su uso como tratamiento para enfermedades, bien puede contrarrestar la homeostasis inmunitaria mediante la hiperactivación de la respuesta del huésped (Síndrome de liberación de citoquinas). Además, como una amplia gama de tipos de células responden a la estimulación de los IFN, las consecuencias del uso de IFN van más allá del sistema inmunológico. Por lo tanto, el uso clínico de IFN para suprimir con éxito la replicación del virus y contener una infección que se propaga, requerirá un control constante de los pacientes para detectar efectos secundarios, potencialmente perjudiciales que van más allá de mejorar la respuesta antiviral del huésped. (Errecalde, Marín y Eddi, 2021)

El tratamiento con interferón (IFN-I- $\alpha$  recombinante) se ha ensayado como un enfoque antiviral para una amplia variedad de patógenos, incluidos los virus de la hepatitis B y C, así como el VIH21. Estas glucoproteínas representan una de las primeras líneas de defensa del hospedero contra los patógenos invasores en estado natural, y su respuesta antiviral es altamente efectiva. (Moneriz y Castro, 2020)

### CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

#### Modelos para la investigación

**Tabla 3.**

Modelo PICO+ para el planteamiento de los parámetros de la revisión bibliográfica

	<b>Descripción</b>
<b>P</b>	Cualquiera
<b>I</b>	Aquellos estudios que aborden la bioquímica de los virus SARS CoV 1 y SARS CoV 2
<b>C</b>	Virus SARS CoV-1 y SARS CoV-2

O	Diferencias genéticas, para identificar efecto clave en la estructura química y mutaciones
Fecha	Desde del 01/2002 al 07/2021

---

**Fuente:** Elaboración propia.

### **Revisión bibliográfica**

Para la presente investigación, se emplea la revisión bibliográfica, la cual es un texto escrito que tiene como propósito presentar una síntesis de las lecturas realizadas durante la fase de investigación documental, seguida de unas conclusiones o una discusión. La elaboración de una revisión bibliográfica pasa por tres grandes fases: la investigación documental, la lectura y registro de la información, y la elaboración de un texto escrito. (Peña. 2015)

Con la revisión bibliográfica nos aproximamos al conocimiento de un tema y es en sí la primera etapa del proceso de investigación porque nos ayuda a identificar qué se sabe y qué se desconoce de un tema de nuestro interés. La revisión bibliográfica es una sinopsis que resume diferentes investigaciones y artículos que nos dan una idea sobre cuál es el estado actual de la cuestión a investigar. (Guirao, 2015)

En la revisión se realiza una valoración crítica de otras investigaciones sobre un tema determinado, proceso que nos ayuda a poner el tema en su contexto. La revisión bibliográfica es considerada como un estudio detallado, selectivo y crítico que integra la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto. En sí, la revisión tiene como finalidad examinar la bibliografía publicada y situarla en cierta perspectiva. (Guirao, 2015)

### **Tipo de diseño**

Diseño integrado

Con respecto, al diseño integrado, Sandelowski, Voils y Barroso (2006) definen que las diferencias metodológicas entre los estudios cualitativos y cuantitativos se minimizan, ya que se considera que ambos tipos de estudios producen hallazgos que pueden transformarse fácilmente entre sí. Según los autores, este diseño se basa en los supuestos de que:

1. Cualquier diferencia entre los estudios cualitativos y cuantitativos que existan no justifica análisis y síntesis separados de sus hallazgos.

2. Los estudios designados como cualitativos o cuantitativos no son necesariamente distinguibles entre sí.
3. Tanto los estudios cualitativos como cuantitativos en un dominio de investigación común pueden abordar los mismos propósitos y preguntas de investigación
4. Se pueden producir síntesis de hallazgos, tanto cualitativos como cuantitativos, a partir de métodos desarrollados para hallazgos cualitativos y cuantitativos.

El diseño integrado es más apropiado cuando los hallazgos cualitativos y cuantitativos en un cuerpo de investigación designado se consideran capaces de confirmarse, ampliarse o refutarse entre sí. Así mismo, la investigación mixta se define como la asimilación (en contraposición a la configuración) de los resultados de la investigación. (Sandelowski, Voils y Barroso, 2006)

En los diseños integrados, los estudios en un dominio específico se agrupan para la síntesis, no por métodos (es decir, cualitativo y cuantitativo), sino más bien por hallazgos que se consideran como respuestas a las mismas preguntas de investigación o que abordan los mismos aspectos de un fenómeno objetivo. Aquí los hallazgos que abordan los mismos aspectos pueden extenderse entre sí, lo que puede verse como una forma de confirmación. (Sandelowski, Voils y Barroso, 2006)

La síntesis de investigación mixta se logra mediante análisis de métodos mixtos. El énfasis analítico está en transformar los hallazgos para permitir su combinación. La transformación incluye cualificar o convertir hallazgos cuantitativos en forma cualitativa para que puedan combinarse con otros datos cualitativos y someterse a análisis cualitativo, y cuantificar o convertir hallazgos cualitativos en forma cuantitativa para que puedan combinarse con otros datos cuantitativos y someterse a análisis cuantitativo. (Sandelowski, Voils y Barroso, 2006)

### **Estrategia de búsqueda y recuperación de estudios primarios**

La estrategia de búsqueda selectiva resulta una alternativa en la cual se escoge un número limitado de recursos (base de datos bibliográficas, base de datos de literatura gris, revistas arbitradas, listas de referencia, índices de referencias, contacto con expertos y autores

para encontrar datos crudos o no publicados) o se busca todos los estudios primarios relevantes en un marco de criterios muy específicos y delimitados con precisión. (Heyvaert, Hannes y Onghena, 2017)

En la investigación, como se puede observar en las figuras 16, 17, 18 y 19, se utilizaron dos bases de datos, las cuales corresponden a PubMed y Medline, ya que fueron las que tenían más estudios publicados sobre el SARS CoV-1 y SARS CoV-2. Para el proceso, se realizaron distintos filtros para extraer los artículos con los criterios establecidos.

El periodo de selección de las publicaciones fueron aquellas publicadas del 2002 al 2021 para el SARS CoV-1 y del SARS CoV-2, aquellos publicados entre 2019-2021. Y se recuperaron aquellos que hablaran únicamente de estos virus. Los artículos destacados, se eliminaron por motivos como idioma, acceso no gratuito y contenido no funcional.

### **Fuentes de información**

Como fuentes de información, se van a utilizar artículos científicos en inglés y español; los cuales se van a obtener de las bases de la Universidad Internacional de las Américas. Con las fuentes de información, el propósito es analizar y discernir si la teoría y la investigación anterior sugieren una respuesta (aunque sea parcial) a la pregunta o las preguntas de investigación, o bien si provee una dirección a seguir dentro del planteamiento de nuestro estudio. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014)

### **Bases de datos consultadas**

Las bases consultadas, pertenecen a National Library of Medicine, en donde se utilizó PubMed y EBSCO, de la cual se utilizó la base de datos Medline. En PubMed se buscaron 86 artículos, de los cuales se descartaron 67. Con lo que respecta a Medline, se consultaron 35 artículos y se descartaron 28. Esto nos da un total de 26 artículos, empleados en la investigación.

### **Muestras de la investigación**

Las muestras seleccionadas para la investigación, son de carácter teórico, se seleccionaron estudios por medio de tres filtros. El primer filtro correspondió a título, año de publicación e idioma, el segundo al resumen y el tercer filtro, a su contenido. Esto con la finalidad de simplificar el análisis y poder facilitar la recolección de la información necesaria. Por otro

lado, las muestras, comparten una similitud en las características de selección, esto con el propósito de centrarse en los objetivos a investigar.

### **Términos de búsqueda**

Los términos de búsqueda utilizados, corresponden a “genomic”, “structure”, “evolution”, “coronavirus”, “SARS CoV”, “SARS CoV 2”, “variants”, “protein”. Se estableció un periodo de búsqueda y los artículos en idioma español e inglés, con texto completo.

Con lo que respecta a la base de datos PubMed los resultados obtenidos con los términos de búsqueda, corresponden a:

- “Coronavirus and SARS Cov 1”, un total de 17,981 publicaciones.
- “Variants and SARS CoV-2”, un total de 3,671 publicaciones.
- “Protein and SARS CoV-2”, un total de 21,681 publicaciones.
- “Genomic and SARS CoV-2”, un total de 5,959 publicaciones.
- “SARS CoV-1”, un total de 21,497 publicaciones.

Por otro lado, los resultados obtenidos en la base de datos Medline, con los términos de búsqueda, corresponden a:

- “Genomic and SARS CoV-2”, un total de 433 publicaciones.
- “Evolution and SARS CoV-2”, un total de 343 publicaciones.
- “SARS CoV and SARS CoV-2”, un total de 501 publicaciones.
- “Coronavirus and SARS CoV”, un total de 1,261 publicaciones.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

#### 1. Criterios de inclusión

- 1.1. Artículos nacionales e internacionales
- 1.2. Publicaciones actualizadas y especializadas en el tema
- 1.3. Artículos en idioma inglés
- 1.4. Todas aquellas publicaciones de SAR CoV-1 y SARS CoV-2.
- 1.5. Estudios que informan al menos uno de las siguientes definiciones: variantes, estructura, proteínas, genoma, mutaciones, componentes virales y farmacología.
- 1.6. Artículos que hablen del SARS CoV-1, publicados entre el 2002-2021.

1.7. Artículos que hablen del SARS CoV-2, publicados entre el 2019-2021.

2. Criterios de exclusión

2.1. Artículos que no provengan de fuentes confiables.

2.2. Publicaciones que hablen de MERS SARS CoV.

2.3. Publicaciones que no contengan texto completo.

2.4. Idiomas distintos a inglés.

### Cuadro metodológico de categorías de análisis

**Tabla 4.**

Categorías de análisis.

<b>Objetivos específicos</b>	<b>Categorías de análisis</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Subcategorías de análisis</b>
Describir la estructura de los componentes virales de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.	Estructura de componentes virales.	Los virus requieren de una célula huésped para lograr su replicación. Se considera que la primera	Genes. Proteínas estructurales y accesorias. Receptores virales.

---

Explicar los procesos de mutación genética que inciden en la existencia de las principales variantes de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.	Procesos de mutación genética.	molécula de la célula huésped con la que se une un virus (un 'receptor' viral), es la responsable de la entrada y es la que define el tropismo del virus. (Castellanos y Hurtado, 2011)	Principales variantes. Fuentes de variación.
Comparar la evolución estructural y de mutación genética de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 y su incidencia en la investigación científica.	Evolución estructural y genética.	Las variantes se definen, como cualquier cambio en la secuencia del ADN de una célula. Las variantes a veces aparecen por errores durante la división celular o por exposición a sustancias del ambiente que dañan el ADN. (Instituto Nacional de Cáncer, 2020)  La evolución es un proceso en el cual se determina un cambio en el orden o la secuencia de los nucleótidos en cada uno de los genes presentes en el genoma del virus. (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, 2019)	Replicación.

---

**Fuente:** Elaboración propia (2021).

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Componentes virales de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2

Los coronavirus zoonóticos fueron descubiertos en la década de 1960. Desde entonces, los coronavirus humanos patógenos se identificaron a partir del descubrimiento del SARS-CoV en 2002. Con la reciente detección de SARS-CoV-2, ahora hay siete coronavirus humanos. Los coronavirus (orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, y la subfamilia *Orthocoronavirinae*) son esféricos (125 nm de diámetro), y envueltos con club-puntas en forma en la superficie, dando la apariencia de una corona solar. (Malik, 2020)

**Tabla 5.**

Linaje completo del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.

Linaje	SARS CoV-1	SARS CoV-2
<b>Agente</b>	<i>Viruses</i>	<i>Viruses</i>
<b>Dominio</b>	<i>Riboviria</i>	<i>Riboviria</i>
<b>Reino</b>	<i>Orthornavirae</i>	<i>Orthornavirae</i>
<b>Filo</b>	<i>Pisuviricota</i>	<i>Pisuviricota</i>
<b>Clase</b>	<i>Pisoniviricetes</i>	<i>Pisoniviricetes</i>
<b>Orden</b>	<i>Nidovirales</i>	<i>Nidovirales</i>
<b>Suborden</b>	<i>Cornidovirineae</i>	<i>Cornidovirineae</i>
<b>Familia</b>	<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronaviridae</i>
<b>Subfamilia</b>	<i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Orthocoronavirinae</i>
<b>Género</b>	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Betacoronavirus</i>
<b>Sub-Género</b>	<i>Sarbecovirus</i>	<i>Sarbecovirus</i>
<b>Especie</b>	Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo	Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo

**Fuente:** Centro Nacional de Información Biotecnológica (2021).

Los coronavirus son virus de ARN de cadena positiva y el virión consiste en un núcleo de nucleocápside rodeado por una envoltura que contiene tres proteínas de membrana, espiga (S), membrana (M) y envoltura (E) que son comunes a todos los miembros del género. El ARN es empaquetado por la proteína nucleocápside (N) en una nucleocápside helicoidal. (Tan, Gee y Hong, 2005)

La proteína S, que forma proyecciones morfológicamente características en la superficie del virión, media la unión a los receptores del huésped y la fusión de membranas. La

proteína M es una proteína de membrana integral de triple extensión con un ectodominio corto y un endodominio carboxilo terminal grande. (Tan, Gee y Hong, 2005)

## **Virus SARS CoV-1**

### **Gen de la replicasa**

Los primeros 2/3 del genoma del SARS-CoV-1 codifica los genes de la replicasa viral (ORF 1a y 1b), que se traduce en dos poliproteínas grandes, pp1a (486 kDa) y pp1ab (790 kDa). Los procesamientos proteolíticos de estas poliproteínas están mediados por cisteína proteinasas virales y producen un mínimo de 13 proteínas no estructurales (también llamadas nsp), algunas de las cuales son responsables de replicar el genoma viral y/o generar un conjunto anidado de ARNm subgenómicos para expresar todos los ORF aguas abajo del ORF 1b. (Tan, Gee y Hong, 2005)

El SARS-CoV solo tiene dos proteinasas, que son una cisteína proteinasa similar a la papaína (accessoria), denominada PL2<sup>pro</sup>, que se escinde en 3 sitios, y una proteinasa (principal) similar a 3C (denominada 3CL<sup>pro</sup> o M<sup>pro</sup>). Otra proteína que probablemente sea importante para la replicación viral es la helicasa del SARS-CoV-1 (también llamada nsp13 o nsp10. La helicasa de SARS-CoV-1 recombinante tiene múltiples actividades enzimáticas, que incluyen actividades de ARN helicasa, ADN helicasa, NTPasa, dNTPasa y una ARN 5'-trifosfatasa. (Tan, Gee y Hong, 2005)

### **Proteínas estructurales**

La proteína S del coronavirus es importante para unirse al receptor celular y para mediar en la fusión de las membranas viral y del huésped, siendo ambos procesos críticos para la entrada del virus en las células del huésped. Como tal, se sabe que S es responsable de inducir las respuestas inmunitarias del huésped y la neutralización del virus por los anticuerpos. (Tan, Gee y Hong, 2005)

La proteína SARS-CoV S tiene una glicoproteína de 1255 aminoácidos de longitud. Se predice que posee un péptido señal de 13 aminoácidos en el extremo N, un ectodominio único (1182 aminoácidos) y una región transmembrana seguida de una cola citoplasmática corta (28 residuos) en el extremo C. La proteína SARS-CoV S se traduce como un polipép-

tido grande, que posteriormente es escindido por proteasas codificadas por virus o codificadas por el hospedador para producir dos subunidades funcionales, S1 y S2. Se sabe que S1 es el fragmento periférico y S2 es el fragmento que atraviesa la membrana. (Chen, Luo, Chen, Chen, Shen et al, 2006)

La proteína de coronavirus S es una proteína de fusión de virus de clase I y contiene dos regiones con una repetición 4, 3 hidrófoba (heptada) en el dominio S2 o en la mitad C-terminal de la proteína. Se cree que estos dominios (denominados HR1 y HR2) desempeñan un papel importante en la definición de la estructura oligomérica de S y, por lo tanto, median la fusión entre las membranas viral y celular. (Tan, Gee y Hong, 2005)

Los estudios bioquímicos han demostrado que los péptidos correspondientes a HR1 y HR2 de la proteína SARS-CoV S pueden asociarse en haces de seis hélices antiparalelas con características estructurales típicas de las proteínas de fusión de clase I, lo que sugiere que la fusión de la membrana y los mecanismos de entrada celular explotados por SARS-CoV-1 son similares a los de otros coronavirus. (Tan, Gee y Hong, 2005)

Se ha demostrado que la proteína N es muy abundante en células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-1 y varios estudios independientes han demostrado que > 90% de los sueros obtenidos de pacientes convalecientes con SARS tienen anticuerpos contra N. También se han informado otros aspectos moleculares del N, incluida la autodimerización), las capacidades de unión al ARN la escisión por caspasa 3 y su capacidad para activar vías de transducción de señales. Por último, se demostró que la proteína N del SARS-CoV-1 induce la apoptosis y la reorganización de la actina en células de mamíferos en condiciones de estrés (Tan, Gee y Hong, 2005)

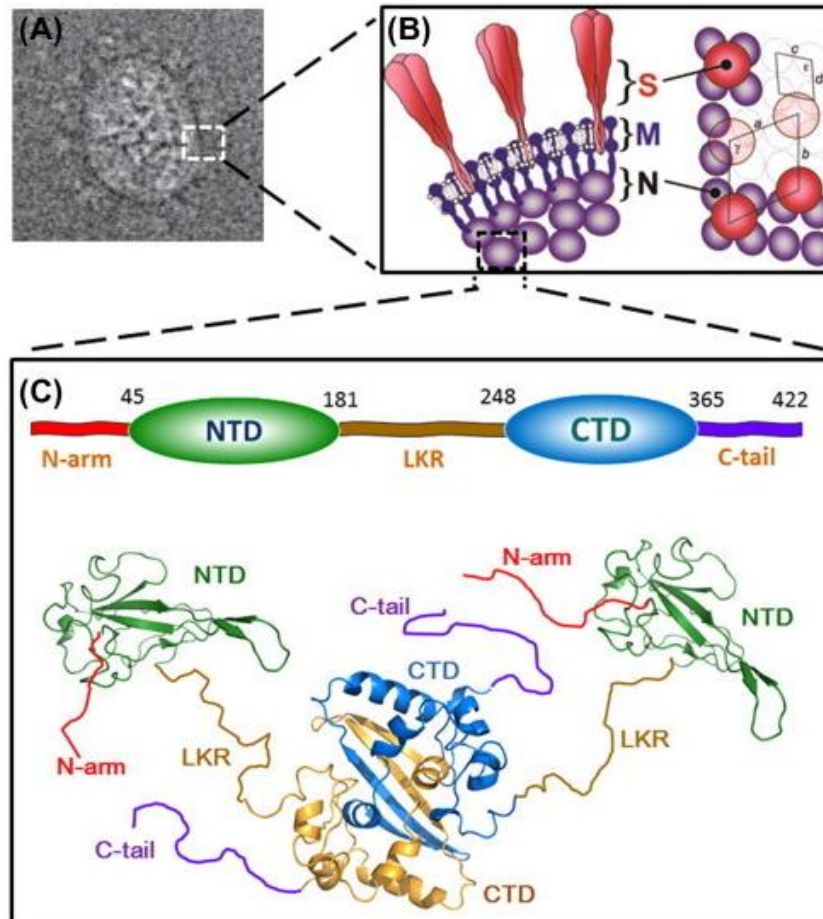
En los coronavirus, la proteína de la nucleocápside (N) es una proteína estructural muy básica y fosforilada, que se sabe que se une al ARN viral para formar la estructura del núcleo helicoidal. Se han atribuido a la nucleocápside del coronavirus varias funciones, incluido el empaquetamiento viral, la formación de núcleos virales y la transducción de señales. (Li, Li, Wang, Yin, Ren et al, 2003)

La proteína nucleocápsida (N) del SARS-CoV-1 es una proteína estructural que funciona principalmente en el reconocimiento de un tramo de ARN que sirve como señal de empaquetamiento y conduce a la formación de la ribonucleoproteína (RNP). Envuelve el segmento de ARN genómico en una nucleocápside helicoidal que se compacta aún más en

un núcleo posiblemente con simetría icosaédrica. La proteína SARS-CoV N (Figura 24) es una proteína básica altamente cargada con 422 aminoácidos (rango para otros coronavirus, 377 a 454) que incluyen siete residuos hidrófobos sucesivos cerca de la mitad de la proteína. (Chen, Luo, Chen, Chen, Shen et al, 2006)

**Figura 22.**

Estructura de la proteína N del SARS-CoV.



**Fuente:**Chang, Hou, Chang, Hsiao y Huang (2014).

En la Figura 24 se observa:

- Imagen reconstruida por crio-microscopía electrónica 2D de la partícula SARS-CoV.
- Interpretación de la estructura del virión. La vista del borde de las proteínas estructurales conservadas se muestra en el panel izquierdo y la vista axial se muestra en el panel derecho. Los picos triméricos (S) están sombreados en rojo, las proteínas de

membrana (M) están en azul sólido y las nucleoproteínas (N) están sombreadas en violeta.

### C. La organización estructural modular de la proteína N del SARS-CoV-1.

La antigenicidad de las proteínas N de la familia de los coronavirus se ha estudiado extensamente. Por lo general, estas proteínas N contienen múltiples sitios epitópicos. Sin embargo, comúnmente tienen un sitio epitópico en el extremo C-terminal. Al igual que otros coronavirus, el estudio ha confirmado que un sitio antigénico se encuentra en el extremo C-terminal del SARS-CoV. (Li, Li, Wang, Yin, Ren et al, 2003)

Muchas regiones de esta proteína tienen puntuaciones de hidrofobicidad bajas ( $<0$ ), y el extremo C-terminal es específicamente fuerte en hidrofiliidad. Se ha planteado la hipótesis de que dos fuerzas principales, las interacciones carga-carga y los enlaces de hidrógeno causados por la hidrofilia, son cruciales para la formación del sitio del epítipo. Los péptidos N371 y N385 están ubicados en la región hidrófila del extremo C-terminal y contienen un alto contenido de aminoácidos polares ( $\sim 38\%$ ). Estos hallazgos, por lo tanto, apoyan la teoría de que tanto la hidrofiliidad como la carga peptídica son importantes para determinar los sitios inmunoactivos en las proteínas N del SARS-CoV. (Li, Li, Wang, Yin, Ren et al, 2003)

Los dominios N-terminales de las proteínas de la membrana del coronavirus (M) se localizan en la superficie viral y el C-terminal se expone a la cara interior del virión. Además, la proteína M predicha del SARS-CoV-1 contiene un dominio transmembrana hidrófobo (residuos 12 a 37), que es similar a las proteínas de membrana (M) de otros coronavirus. La proteína M del coronavirus es la proteína estructural más abundante en los viriones y el componente clave en el ensamblaje viral y la morfogénesis. (Chen, Luo, Chen, Chen, Shen et al, 2006)

La ausencia de cisteína es una de las características comunes en las proteínas N del coronavirus. La cisteína es un aminoácido importante en la estructura de los nudillos de zinc que puede estar involucrado en el reconocimiento de señales de empaquetamiento. La falta de cisteína en la proteína N del SARS-CoV indica que la interacción de la proteína N y el empaquetamiento de la señal pueden ocurrir en ausencia de una estructura de nudillos de zinc. (Wang, Ji, Ye, Zhao, Wen, Li et al, 2003)

La proteína N completa es una proteína muy básica. Tiene cargas netas positivas y tiene el pI más alto ( $pI = 10.11$ ) entre todas las proteínas estructurales conocidas del virus, lo que facilita la interacción con el ARN genómico ácido. Los aminoácidos cargados positivamente, histidina, lisina y arginina, representan una gran parte en cada pico. Además de un pI alto y cargas positivas, la proteína N tiene una alta hidrofilia (54%). La mitad de la proteína N es relativamente hidrófoba, pero los dos extremos son hidrófilos. El N-terminal es básico con carga positiva, mientras que el C-terminal es ácido con carga negativa. En un modelo para demostrar la interacción de múltiples proteínas N, se supone que los dos extremos están unidos de un extremo a otro. (Wang, Ji, Ye, Zhao, Wen, Li et al, 2003)

El mapeo lineal del epítipo de la proteína M utilizando péptidos sintéticos reveló que los residuos de aminoácidos 2.137.158 interactuaban con los sueros de pacientes con SRAS mediante un ensayo inmuno-absorbente ligado a enzimas, lo que implica la capacidad potencial de la proteína M para inducir una respuesta inmune. La proteína M reside en la envoltura viral y en el núcleo interno. En las células, la proteína M está anclada en el complejo de Golgi, lo que dicta el sitio de ensamblaje del virus al complejo Golgi. (Satija y Lal, 2007)

Se informó que la proteína M es la proteína viral más abundante expresada durante la infección y una proteína clave en el ensamblaje de partículas de virus desnudas y envueltas. Sin embargo, la proteína de la nucleocápsida del SARS-CoV y la proteína de la membrana comparten poca homología de aminoácidos (aa) con las de otros miembros de la familia y aún no se han determinado las muchas funciones potenciales de estas supuestas proteínas multifuncionales. De manera similar, la glicoproteína de membrana (M) de 25 kDa también tiene una baja homología con otras proteínas M del coronavirus. (Li, Li, Wang, Yin, Ren et al, 2003)

La proteína de la envoltura (E) del SARS-CoV-1 es, como sugiere el nombre, el componente principal de la envoltura del virus. Es una proteína de membrana integral, de 76 aminoácidos de longitud, y es de naturaleza altamente hidrófoba. En las células de los mamíferos, se localiza en el retículo endoplásmico (RE), el aparato de Golgi y las balsas lipídicas de la membrana celular. Se ha descubierto que el dominio transmembrana de la proteína E altera la permeabilidad de la membrana. (Satija y Lal, 2007)

En general, las proteínas del coronavirus E son proteínas pequeñas (que varían en tamaño de 76 a 109 aminoácidos), con un tramo hidrófobo inusualmente largo (25-30 residuos) ubicado entre los extremos hidrófilos N y C (~ 8 y ~ 40 residuos respectivamente). Los estudios revelaron que la proteína E se localiza en la membrana intracelular con su dominio C-terminal, extendiéndose a la región citoplásmica en la célula infectada y en el virión hacia el interior. (Chen, Luo, Chen, Chen, Shen et al, 2006)

### **Proteínas accesorias**

La Orf3a, corresponde a las proteínas 3a y 3b (p3a y p3b, anteriormente también conocidas como X1 y X2), comprenden 274 y 154 residuos de aminoácidos, respectivamente. Están codificados por ORF3a (comúnmente conocido como ORF3 o U274) y ORF3b y ambos constituyen el segundo ARN subgenómico más grande en el genoma del SARS-CoV. Al ser la proteína accesoria más grande, p3a tiene un extremo N extracelular y un extremo C intracelular. Otra característica de la proteína es la presencia de un dominio rico en cisteína. (Xiang, Sing, Long, Shukla y Hilgenfeld, 2014)

La Orf3b, actúa sobre la p3a y de manera similar al p3a del SARS-CoV, p3b no comparte ninguna homología con otras proteínas conocidas. Se ha demostrado la participación de p3b en la inducción de necrosis y apoptosis independientemente de su localización subcelular, p3b también es capaz de inhibir la respuesta antiviral regulando negativamente el interferón tipo I (IFN- $\beta$ ), así como la respuesta antiviral mitocondrial. (Xiang, Sing, Long, Shukla y Hilgenfeld, 2014)

La proteína 6 (p6) se detecta en tejidos de pulmón e hígado de pacientes y en células Vero E6 infectadas con SARS-CoV, actúa sobre ella la Orf6. Se encuentra que la proteína se asocia con las membranas celulares y se localiza principalmente en el RE del aparato de Golgi, ya sea cuando se expresa a través de un coronavirus murino recombinante. Cuando se coexpresa con las proteínas S, M y E del SARS-CoV, p6 se incorpora a las VLP. (Xiang, Sing, Long, Shukla y Hilgenfeld, 2014)

La proteína accesoria 7a del SARS-CoV (p7a, también conocida como ORF8, U122 o X4) se detecta en células Vero E6 infectadas con SARS-CoV y en muestras de pulmón de pacientes con SARS. La proteína se localiza en el compartimento intermedio ER y ER-Golgi en células infectadas con SARS-CoV y en células transfectadas. El p7a del SARS-CoV es

una proteína estructural incorporada en viriones maduros. (Xiang, Sing, Long, Shukla y Hilgenfeld, 2014)

Se predijo que la proteína accesoria 7b se traduciría a partir de un segundo ORF de sgRNA7 de SARS-CoV. La expresión de 7b se confirmó posteriormente en células Vero infectadas con SARS-CoV. No se han realizado experimentos para detectar la expresión de 7b en muestras de tejido de pacientes con SARS-CoV, aunque la presencia de anticuerpos anti-p7b en sueros de pacientes convalecientes con SARS indica que la proteína 7b probablemente se expresa *in vivo*. (Xiang, Sing, Long, Shukla y Hilgenfeld, 2014)

El ORF8 no eliminado (o ORF8ab) codifica una proteína de 122 aminoácidos con una secuencia señal hidrófoba N-terminal. ORF8a codifica un polipéptido de 39 aminoácidos y los residuos 1-35 son idénticos al N-terminal de 8ab. ORF8b codifica un polipéptido de 84-aa y los residuos 9-84 son idénticos al C-terminal de 8ab. Se ha demostrado que las proteínas 8b y 8ab sufren ubiquitinación cuando se expresan, tanto en sistemas de expresión *in vitro* como en cultivos celulares. Además, p8b y p8ab interactúan físicamente con la monoubiquitina y la poliubiquitina, lo que sugiere una posible participación de estas proteínas en el sistema ubiquitina-proteasoma del hospedador. (Xiang, Sing, Long, Shukla y Hilgenfeld, 2014)

La proteína accesoria 9b se traduce a partir de un segundo ORF del sgRNA9 del SARS-CoV mediante un mecanismo de escaneo ribosómico con fugas. El sgRNA9 también codifica la proteína N del SARS-CoV y, de hecho, ORF9b es un ORF interno completo dentro del gen N en un marco de lectura alternativo. La proteína 9b se detecta en células infectadas con SARS-CoV y en tejidos de pulmón e íleon de pacientes con SARS. Además, los anticuerpos anti-p9b también se detectan en el suero de pacientes con SARS. (Xiang, Sing, Long, Shukla y Hilgenfeld, 2014)

### **Receptor del virus**

Se ha identificado un receptor de la célula huésped, la enzima convertidora de carboxipeptidasa angiotensina-2 (ACE-2), que es un regulador esencial de la función cardíaca. Es importante destacar que la formación de sincitios / fusión de membranas y la replicación viral pueden ser inhibidas específicamente por un anticuerpo anti-ACE-2 o un fragmento que contiene el dominio de unión al receptor o anticuerpos que reconocen el dominio de unión al receptor. (Tan, Gee y Hong, 2005)

Las células dendríticas interactúan con la proteína S del SARS-CoV-1 y aumenta la infección con partículas retrovirales que llevan la proteína S en su envoltura. Sin embargo, se requiere la participación de los receptores celulares para la entrada infecciosa en la célula huésped. En un estudio, se informó que la enzima convertidora de angiotensina metalopeptidasa 2 (ACE2) es un receptor para el SARS-CoV-1. (Hofmann y Pöhlmann, 2004)

La ECA2, una carboxipeptidasa que escinde polipéptidos del sistema renal-angiotensina, es esencial para la función cardíaca y se expresa en varios tejidos y órganos. Es importante destacar que las principales células diana del SARS-CoV-1, como los neumocitos expresan ACE2 y la expresión en líneas celulares se correlaciona con la permisividad para la infección impulsada por el SARS-CoV-1 S, lo que indica que ACE2 juega un papel central en la replicación del SARS-CoV-1. (Hofmann y Pöhlmann, 2004)

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) interactúa directamente con las proteínas Spike (S) del SARS-CoV-1. El nivel de expresión de ACE2 se correlaciona con la eficacia de la infección por SARS-CoV-1 en los modelos de cultivo celular. Las proteínas ACE2 son expresadas por células epiteliales alveolares y por enterocitos de superficie del intestino delgado, que son las células diana primarias del SARS-CoV-1. (Lo, Tang, Fai, 2006)

Las lectinas de tipo C, incluidas CD209 y CD209L, también son receptores del SARS-COV-1, se identificaron mediante el estudio de proteínas que interactúan con la proteína S (Spike). Se demostró que CD209, también conocido como no integrina de agarre de moléculas de adhesión intercelular específica de células dendríticas, media la entrada viral en un modelo experimental pseudo-tipo lentiviral. (Lo, Tang, Fai, 2006)

Según se informa, la proteína ACE2 está presente en los neumocitos tipo 1 y tipo 2, los enterocitos de todas las partes del intestino delgado, el borde en cepillo de las células tubulares proximales del riñón y las células endoteliales de las arterias y venas pequeñas y grandes de todos los tejidos estudiados, y las células del músculo liso arterial. Esta localización de la ECA2 explica el tropismo tisular del SARS-CoV para el pulmón, el intestino delgado y el riñón; sin embargo, las discrepancias notables incluyen la replicación del virus en el epitelio colónico, que no tiene ACE2, y la ausencia de infección por virus en las células endoteliales, que tienen ACE2. (Satija y Lal, 2007)

### **Genes específicos de grupo**

El gen de la replicasa del SARS-CoV-1 codifica dos proteínas como consecuencia del procesamiento proteolítico de las poliproteínas grandes (pp1a y pp1ab). La traducción del segmento 1b de tal poliproteína se interrumpe por el cambio de marco de ribosoma -1 por una secuencia "resbaladiza" putativa y una estructura de pseudonudo putativo correspondiente, que se requiere para detener el ribosoma de traducción en el sitio resbaladizo para sufrir un cambio de marco de traducción de -1. (Satija y Lal, 2007)

Dos dominios funcionales, la cisteína proteinasa similar a la papaína (PL2pro) y la cisteína proteinasa similar a 3C (3CLpro), se identificaron experimentalmente y se consideran responsables del procesamiento proteolítico de la poliproteína en 16 subunidades. Se identificó un dominio único de SARS-CoV de 375 aminoácidos cadena arriba del dominio PL2pro, que no se encuentra en ningún otro CoV conocido. (Satija y Lal, 2007)

Además, se identificaron siete regiones putativas más que codifican enzimas de procesamiento de ARN, a saber, ARN polimerasa dependiente de ARN (RDRP), ARN helicasa (HEL), endoribonucleasa poli (U) específica (NendoU), exonucleasa 3'-5' (ExoN), S ribosa 2'-O-metiltransferasa (2'-O-MT) dependiente de -adenosilmetionina, difosfato de adenosina-ribosa 1'-fosfatasa (ADRP) y una fosfodiesterasa cíclica (CPD). (Satija y Lal, 2007)

La traducción de dos poliproteínas del ORF 1a y 1b inicia la expresión del genoma. A continuación, PL2pro y 3CLpro procesan proteolíticamente las poliproteínas en 16 unidades. PL2pro es responsable de la división N-proximal y 3CLpro es responsable de la división C-proximal. Luego se libera la helicasa. La actividad de ATPasa y la actividad de desenrollado de dúplex de ADN se demostraron mediante helicasa purificada, lo que indica que la proteína tiene actividad de ARN polimeras. (Satija y Lal, 2007)

Se producen ocho ARNm subgenómicos en células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-1 y se utilizan para expresar los ORF además de la replicasa 1a / 1b. Estos incluyen el S (ORF 2), E (ORF 4), M (ORF 5) y N (ORF 9) y otros ocho ORF que codifican proteínas putativas sin homología de secuencia significativa con proteínas virales de otros coronavirus (ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b y 9b). De estos ORF únicos de SARS-CoV-1, se ha demostrado que dos de ellos (3a y 7a) se expresan durante la infección por SARS-CoV-1. (Tan, Gee y Hong, 2005)

## **Virus SARS CoV-2**

### **Organización genómica**

El SARS-CoV-2 tiene 29 proteínas que pueden ser de tres tipos: estructurales, no estructurales y accesorias. El marco de lectura abierto 1ab (Orf1ab), con mucho el gen más grande, se encuentra en el extremo 5' y codifica las poliproteínas PP1ab y PP1a. Estas poliproteínas se escinden en 16 proteínas no estructurales (Nsp1 a Nsp16). La secuencia 3' restante contiene genes que codifican las cuatro proteínas estructurales (pico [S], envoltura [E], membrana [M] y nucleocápsida [N]) y ocho proteínas accesorias (Orf3a, Orf3b, Orf6, Orf7a, Orf7b, Orf8, Orf9b). (Leemput y Han, 2021)

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto no segmentado con un diámetro de 50-200 nm. Estructuralmente, tiene una envoltura lipídica de doble capa, que incluye la glicoproteína de pico (S), la proteína de la envoltura (E), la glicoproteína de membrana (M) y la proteína nucleocápsida (N). El genoma viral que tiene un RBD para la interacción con los receptores de la célula huésped está cubierto por la glicoproteína Spike. La glicoproteína M es responsable del ensamblaje de las partículas virales y tiene tres dominios, el dominio citoplasmático, el dominio transmembrana y el dominio hidrófilo N. (Rastogi, Pandey, Shukla y Singh, 2020)

La proteína de la envoltura (E) es pequeña, compuesta de 76-109 aminoácidos. Funciona como una viroporina canalizadora de iones, alterando las membranas del huésped y permitiendo la liberación viral. Esta proteína también interactúa con otras proteínas del huésped y CoV, participando en el ensamblaje viral y floreciendo. Es bien sabido que la proteína E interactúa con la proteína de membrana (M) para formar la envoltura. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos et al, 2021)

Curiosamente, la proteína E se puede detectar en abundancia dentro de las células infectadas durante la replicación, pero solo una pequeña parte se incorpora a la envoltura viral. Dentro de las células huésped, la proteína E se encuentra principalmente en el retículo endoplásmico de Golgi (RE) y el compartimento intermedio de ERGIC (ER-Golgi), donde actúa sobre el ensamblaje viral y el florecimiento, ser esencial para la liberación de viriones y, por lo tanto, considerado crítico para la replicación. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos et al, 2021)

La proteína E se compone de tres dominios principales, el N-terminal (NT), C-terminal (CT) y el dominio transmembrana (TMD). TMD, ubicado entre los residuos 10 y 3530, es responsable de la construcción del canal iónico. TMD también presenta regiones hidrofóbicas que interactúan con lípidos de membrana anclando la proteína en la membrana. El dominio CT es una región clave para la interacción con la proteína M, donde esta asociación promueve la curvatura de la membrana, asegurando la formación de la envoltente. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos et al, 2021)

Se ha informado que la proteína de la envoltura, desempeña un papel en la patogenia, ya que interactúa con la proteína relacionada con la unión estrecha (PALS1). La proteína de la nucleocápside empaqueta el genoma viral en un complejo de ribonucleoproteína. La nucleocápside, una fosfoproteína, juega un papel en la replicación del genoma viral y la vía de señalización celular. (Rastogi, Pandey, Shukla y Singh, 2020)

### **Proteínas que tienen como función la entrada del huésped**

El virus emplea la interacción de su proteína de pico con los receptores y proteasas de la membrana plasmática del huésped para facilitar la fusión de la membrana y ganar la entrada de la célula huésped. Las proteínas de pico de SARS-CoV-2 utilizan el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE2) del huésped. Este virus utiliza la proteasa transmembrana serina 2 del huésped (TMPRSS2) para la escisión del trímero de la proteína de pico en el sitio S1 / S2 tras el contacto entre el virus y la célula huésped para realizar el cambio conformacional necesario antes de la entrada a la célula. (Leemput y Han, 2021)

La proteína de pico (S) está codificada por 3831 pares de bases del ARN del SARS-CoV-2. De las cuatro proteínas estructurales, ésta selecciona qué tipo de célula infectará el SARS-CoV-2. El pico conecta el virus y la célula humana y hace que la membrana viral se fusione con la membrana citoplasmática de la célula humana, de modo que el ARN viral pueda inyectarse en la célula humana. El reconocimiento de los receptores de membrana en las células que se van a infectar es el mecanismo por el cual se produce el tropismo. (Raskin, 2020)

El pico, a través de su dominio de unión al receptor (RBD), reconoce el receptor de membrana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una proteína que se expresa principalmente en los pulmones, el corazón, los riñones y el intestino. Al seleccionar ACE2

como objetivo, el virus también selecciona los tejidos principales que infectará. Luego, la proteasa serina 2 transmembrana humana (TMPRSS2) escinde y activa la proteína de pico. Dentro de la célula, el aparato de síntesis de proteínas humanas (incluidos los ribosomas, el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi) se incauta y se utiliza para traducir las proteínas del SARS-CoV-2, formando innumerables viriones nuevos que se equipan para invadir nuevas células antes de destruirlas. (Raskin, 2020)

Una de las etapas principales de este proceso es exclusiva del SARS-CoV-2 y consiste en la preactivación de un sitio de escisión de picos por furina, una proteasa humana presente en el aparato de Golgi. La furina se expresa significativamente en las células pulmonares y los virus envueltos aprovechan este hecho para preactivar sus glicoproteínas. Un evento en la preactivación de la proteína de pico (preproteólisis) tiene lugar en el complejo de Golgi de células infectadas y productoras de virus, ya que el Golgi contiene furinas activadas por el pH local. (Raskin, 2020)

Esta preactivación por furina parece otorgar mejor selectividad y tropismo al pico con relación a ACE2, permitiéndole ingresar a células que tienen baja expresión de otras proteasas como TMPRSS2 y catepsinas lisosomales. Cuando el RBD del pico se conecta al receptor ACE2 del huésped, las proteasas del huésped (particularmente TMPRSS2 y catepsinas lisosomales, junto con furina) escinden y activan la proteína pico "preactivada" en la unión S1 / S2, donde se reconoce un sitio de escisión por las proteasas está presente. La activación de este sitio expone un segundo sitio de escisión de proteasa (S2). La proteína espiga debe escindirse secuencialmente en ambos sitios, S1 / S2 y S2, para que se active de forma eficaz. (Raskin, 2020)

### **Proteínas del SARS-CoV-2 dedicadas a la traducción y replicación de virus**

Entre las proteínas centradas en la replicación se encuentran la cisteína proteasa similar a la papaína (PLpro; codificada dentro del gen Nsp3) y la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro; también conocida como proteasa principal [Mpro]; codificada por el gen Nsp5). PLpro escinde Nsp1, Nsp2 y Nsp3 en Orf1a, mientras que 3CLpro hidroliza las Nsp4 restantes a 16 unidades en las poliproteínas SARS-CoV-2 1a y 1ab. Este paso es esencial para la maduración de las proteínas no estructurales en proteínas funcionales para la replica-

ción y transcripción del virus, así como para inhibir el sistema inmunológico del huésped. Además, este proceso permite que el virus lleve un genoma más grande. (Leemput y Han, 2021)

Nsp13 posee actividades NTPasa y ARN helicasa, en consecuencia, facilita muchos pasos del procesamiento del ARN viral, incluida la replicación, transcripción, traducción y encapsidación. Otro factor clave para la replicación codificado por el virus es el complejo de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que es responsable de la síntesis de ARN viral. El complejo SARS-CoV-2 consta de Nsp12, que forma el núcleo de potencia catalítica (aunque es muy ineficiente cuando está solo), y los cofactores Nsp7 y Nsp8, que aumentan en gran medida su actividad polimerasa. (Leemput y Han, 2021)

Nsp14 proporciona servicios de corrección de pruebas durante la replicación del ARN. Detecta y luego elimina cualquier nucleótido que no coincida utilizando su función exoribonucleasa (ExoN), que posiblemente también contribuye a la recombinación del ARN del virus. Esta última es una estrategia común entre los virus para generar nuevas cepas que eviten mejor la respuesta inmune del huésped, sean menos susceptibles a las vacunas o que puedan cruzarse a nuevas especies de huéspedes. (Leemput y Han, 2021)

#### Tabla 6.

Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que intervienen la transcripción y traducción del material genético viral.

Proteínas	Papel proteico o complejo	Función
Nsp3 (PLpro)	Cisteína proteasa similar a la papaína (PLpro).	Escisión proteolítica de Nsp1 a -3 de Orf1a para la maduración funcional.
Nsp5 (3CLpro)	Proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro), también conocida como proteasa principal (Mpro).	Escisión proteolítica de las poliproteínas Orf1a y Orf1ab para la maduración funcional de las proteínas Nsp del virus (Nsp4 a -16), incluye la propia. Nsp12 es la subunidad catalítica con actividad RdRp (síntesis de ARN). Se requieren cofactores Nsp7 y Nsp8 para aumentar la eficiencia.
Nsp12-Nsp7-Nsp8 (complejo polimerasa)	Complejo RdRp.	

#### Tabla 7. (Continuación).

Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que intervienen la transcripción y traducción del material genético viral.

<b>Proteínas</b>	<b>Papel proteico o complejo</b>	<b>Función</b>
Nsp13	Actividades de NTPasa y ARN helicasa.	Procesamiento de ARN viral en muchos pasos (replicación, transcripción, traducción y encapsidación).
Nsp14	Corrección de exoribonucleasa (ExoN) y recombinación de ARN.	Corrección de pruebas de ARN durante la replicación del virus (resistencia a los análogos de nucleósidos) y la recombinación de ARN, que impulsa la evasión inmunitaria y de vacunas (generación de ARNm subgenómicos, DVG y aparición de nuevas cepas).

**Fuente:** Leemput y Han (2021).

### **Proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped**

Uno de los primeros genes de los virus traducidos es el gen Nsp1. La proteína Nsp1 inhibe la expresión del gen del hospedador, lo hace uniendo la subunidad 40S del hospedador en complejos ribosomales, bloqueando así el canal de entrada del ARNm, que inhibe la maquinaria de traducción del ARNm del hospedador, lo que en consecuencia interrumpe las respuestas inmunitarias innatas independientes del gen I inducible por ácido retinoico (reducción de IFN- $\beta$  e interleucina expresión del gen 8 [IL-8]). (Leemput y Han, 2021)

Además, se ha demostrado que varios factores de iniciación de la traducción eucariotas (eIF) modulan alostéricamente la interacción del SARS-CoV-2 Nsp1 con los complejos de preiniciación ribosómica (PIC) en ausencia de ARNm, lo que proporciona otro medio para detener la síntesis de proteínas del huésped. Se ha informado recientemente que el SARS-CoV-2 Nsp1 se une directamente al factor de exportación de ARNm NXF1. Esto interfiere con las interacciones de NXF1 con los adaptadores de exportación de ARNm y el complejo de poro nuclear, bloqueando de manera efectiva la exportación de ARNm del huésped. Por tanto, parece que el SARS-CoV-2 Nsp1 ejerce múltiples estrategias complementarias para tomar el control de los sistemas de células huésped. (Leemput y Han, 2021)

El SARS-CoV-2 Nsp3 posee actividad de proteasa desubiquitinante, además de su PLpro. Estos proporcionan otra táctica de virus para reprimir la respuesta inmune innata del huésped, marcada por una producción reducida de citocinas y quimiocinas. Se ha demostrado

que el SARS-CoV-2 Nsp3 escinde ISG15 del factor regulador de interferón 3 (IRF3), inhibiendo así la respuesta inmune del huésped tipo I IFN (IFN-I). Otra estrategia mediante la cual Nsp3 suprime la respuesta inmune del huésped es contrarrestar las poli (ADP-ribosil) polimerasas (PARP). Los PARP se encuentran entre los primeros actores de la vía inmune y se sabe que varios PARP humanos inducen la respuesta inmune innata al IFN. (Leemput y Han, 2021)

El gen SARS-CoV-2 Nsp5 codifica una proteasa similar a 3C (3CLpro) que es crucial para la replicación del virus al escindir la poliproteína Orf1a / ab en unidades funcionales Nsp. De forma similar a Nsp3 (PLpro), se ha demostrado que también escinde proteínas del huésped altamente seleccionadas: proteína de unión a quinasa 1 activada por factor de crecimiento transformante  $\beta$  y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) responden a la infección viral y activan el complejo TAB1 / 2/3 / TAK1. (Leemput y Han, 2021)

Un estudio identificó varias proteínas del SARS-CoV-2 que tienen capacidad antagonista de IFN, incluidas Nsp1, Nsp6, Nsp12, Orf3a, Orf6, Orf7a, Orf7b y M. Además, se demostró que Nsp6 se une a la quinasa 1 de unión a TANK (TBK1) e inhibe la fosforilación de IRF3 (sin efecto sobre la fosforilación de TBK1), y se demostró que Nsp13 se une a TBK1 e inhibe la fosforilación de TBK1. Ambas acciones dan como resultado una disminución de la producción de IFN-I. (Leemput y Han, 2021)

Nsp8 y Nsp9 se unen cada uno a regiones específicas del componente 7SL del complejo de partículas de reconocimiento de señales (SRP). SRP se une al ribosoma 80S y es responsable del reconocimiento de la señal del péptido, la unión del receptor SRP y la translocación del ribosoma. Nsp8 interactúa con el sitio de unión de SRP54 y con el ARNr 28S, un componente de la subunidad 60S del ribosoma. Nsp9 se une al sitio de unión SRP19, que es responsable del plegado y ensamblaje adecuados del SRP; esto incluye la carga adecuada de SRP54. Juntos, el SARS-CoV-2 Nsp8 y Nsp9 suprimen la respuesta inmune del IFN a la infección viral interrumpiendo el tráfico mediado por SRP. (Leemput y Han, 2021)

El SARS-CoV-2 Nsp16 se une a los componentes del ARN nuclear pequeño (ARNnn) del huésped U1 y U2 del espliceosoma. Se demostró que esto altera el funcionamiento del espliceosoma y da como resultado una reducción global del empalme del ARNm. Se sabe que varios virus se dirigen al espliceosoma como táctica para evadir la respuesta inmune del huésped. De hecho, se descubrió que la retención de intrones mediada por Nsp16

en varios genes que responden a IFN, incluidos los genes ISG15 y RIG-I, reduce la señalización de IFN en respuesta a la infección por SARS-CoV-2, otro medio más por el cual el SARS-CoV -2 obstaculiza la respuesta inmune innata temprana del huésped. (Leemput y Han, 2021)

Se sabe que el SARS-CoV Orf3a induce la apoptosis en las células, y se demostró que el SARS-CoV-2 Orf3a podría inducir de manera similar la apoptosis dependiente de caspasa. SARS-CoV-2 Orf3a hace esto a través de la vía apoptótica extrínseca, y su actividad apoptótica podría ser suprimida significativamente por inhibidores de caspasa. (Leemput y Han, 2021)

El SARS-CoV-2 Orf6 es un potente antagonista de la respuesta inmune al IFN. Antagoniza la producción de IFN mediante la unión selectiva a carioferina alfa 2 (KPNA2) para bloquear el transporte nuclear de IRF3, y suprimiendo la señalización de IFN mediante la inhibición de la translocación nuclear de STAT1. Otro informe mostró que la unión de Orf6 al complejo de proteína 98 (NUP98) -RAE1 del complejo de poro nuclear evita la importación nuclear de STAT. Esta interacción altera aún más el acoplamiento de los complejos de carga KPNA1-KPNB1 en el poro nuclear. Juntas, estas acciones inhiben la respuesta inmune innata mediada por IFN. (Leemput y Han, 2021)

**Tabla 8.**

Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped.

<b>Proteínas</b>	<b>Interacción virus-anfitrión</b>	<b>Efectos sobre el anfitrión</b>
Nsp1	Subunidad 40S del complejo ribosómico; PIC ribosómico a través de eIF; bloqueo del canal de entrada de ARNm	Maquinaria de traducción de ARNm; inhibición de la traducción del ARNm de la célula huésped; Interrupción de las respuestas inmunitarias innatas dependientes del gen I in-

---

ducible por ácido retinoico (expresión reducida del gen IFN- $\beta$  e IL-8).

---

**Tabla 9. (Continuación).**

Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped.

<b>Proteínas</b>	<b>Interacción virus-anfitrión</b>	<b>Efectos sobre el anfitrión</b>
Nsp1	Subunidad 40S del complejo ribosómico; PIC ribosómico a través de eIF; bloqueo del canal de entrada de ARNm	Maquinaria de traducción de ARNm; inhibición de la traducción del ARNm de la célula huésped; Interrupción de las respuestas inmunitarias innatas dependientes del gen I inducible por ácido retinoico (expresión reducida del gen IFN- $\beta$ e IL-8).
Nsp3 (PLpro)	IRF3; desubiquitinante reducida (ISG15) de IRF3; también, escisión de IRF3	Respuesta inmune innata (IFN); efectos indirectos (desISGilación) y directos (escisión) sobre las vías de IRF3; inhibe fuertemente la actividad de IRF3 y da como resultado la supresión completa de la respuesta de IFN de tipo I.
Nsp5 (3CLpro)	TAB1; La escisión de TAB1 da como resultado la pérdida del terminal C	Respuesta inmune innata (citocinas proinflamatorias); TAB1 escindido conduce a una activación reducida de TAK1, una señalización disminuida de NF- $\kappa$ B y una producción disminuida de citosinas.
Nsp6	TBK1	Respuesta inmune innata (IFN); La unión de TBK1 suprime la fosforilación de IRF3, lo que conduce a una producción reducida de IFN.
Nsp8-Nsp9	Componente de ARN 7SL de la partícula de reconocimiento de señales (SRP); se une directamente al ARN 7SL del SRP	Respuesta inmune innata (IFN); interrumpe el tráfico de proteínas de la membrana global y la integración de proteínas en la membrana celular; el transporte dependiente de

SRP es clave para la respuesta inmune de IFN (la función de SRP reducida resultó en una respuesta de IFN reducida).

**Tabla 10. (Continuación).**

Resumen de las proteínas del SARS-CoV-2 que interactúan con las vías intracelulares del huésped.

Proteínas	Interacción virus-anfitrión	Efectos sobre el anfitrión
Nsp13	TBK1.	Respuesta inmune innata (IFN); Unión de TBK1 y supresión de la fosforilación de TBK1, lo que conduce a una producción reducida de IFN.
Nsp16	Componentes U1 y U2 snRNA del espliceosoma; se une directamente a los ARNp de U1 y U2.	Respuesta inmune innata (IFN); inhibe el empalme global de ARNm; reduce la respuesta inmune innata del huésped a través de una mayor retención de intrones en genes que responden al IFN (p. ej., genes ISG15 y RIG-I).
Orf3a	Vía apoptótica extrínseca.	induce la escisión / activación de la caspasa-8 (Bcl-2 de la vía intrínseca no se ve afectada); la caspasa-8 activada trunca Bid a tBid (aumentado), lo que induce la liberación del citocromo C; esto conduce a la formación de apoptosomas y a la escisión / activación de la caspasa-9 y finalmente a la apoptosis.
Orf6	KPNA2.	Respuesta inmune innata (IFN); se une a KPNA2 y se une al dominio C-terminal del complejo de poros nucleares NUP98-RAE1, que bloquea el acoplamiento del complejo carioferina / importina cargo-receptor y previene la translocación nuclear de STAT1 y STAT2, inhibiendo así la respuesta inmune de IFN.

Orf7a	Interactor de <i>host</i> relacionado indeterminado.	Vía de la huésped relacionada indeterminada. Nsp6 indujo citotoxicidad in vitro.
Orf9b	TOM70; interactúa con TOM70.	Respuesta inmune innata (IFN); Respuesta inmune mitocondrial, TOM70 e IFN.

**Fuente:** Leemput y Han (2021).

**Tabla 11.**

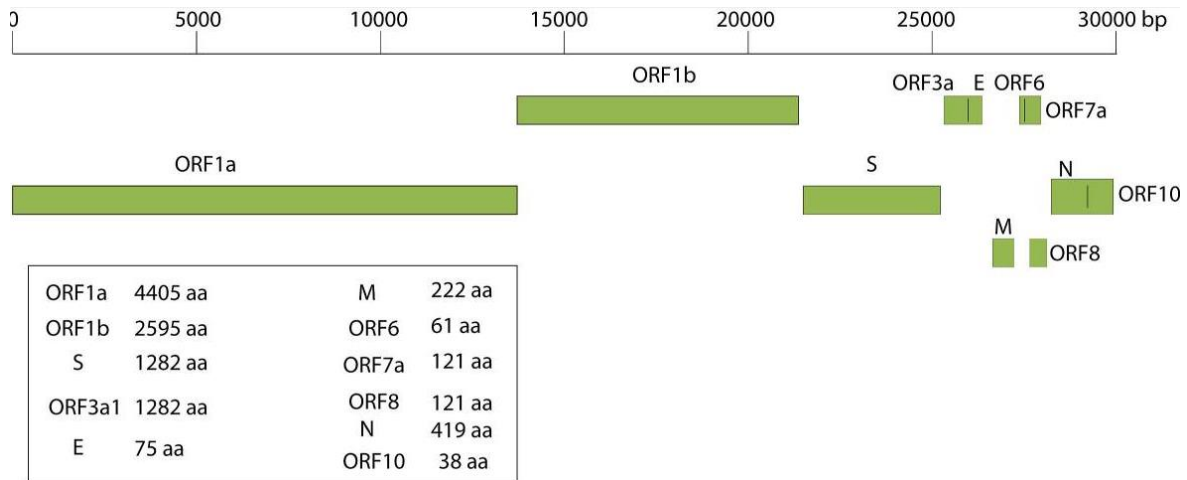
Resumen de tipos de proteínas del SARS-CoV-2.

Estructurales	No estructurales	Accesorias
Glicoproteína S o pico (S o ORF2).	NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP7, NSP8,	ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8,
Nucleocápside (N o ORF9a).	NSP9, NSP10, NSP11,	ORF9b, ORF9c y ORF10.
Membrana (M o ORF5).	NSP12, NSP13, NSP14,	
Envoltura (E o ORF4).	NSP15 y NSP16.	

**Fuente:** Santacroce, Charitos, Carretta, De Nitto y Lovero (2021).

**Figura 23.**

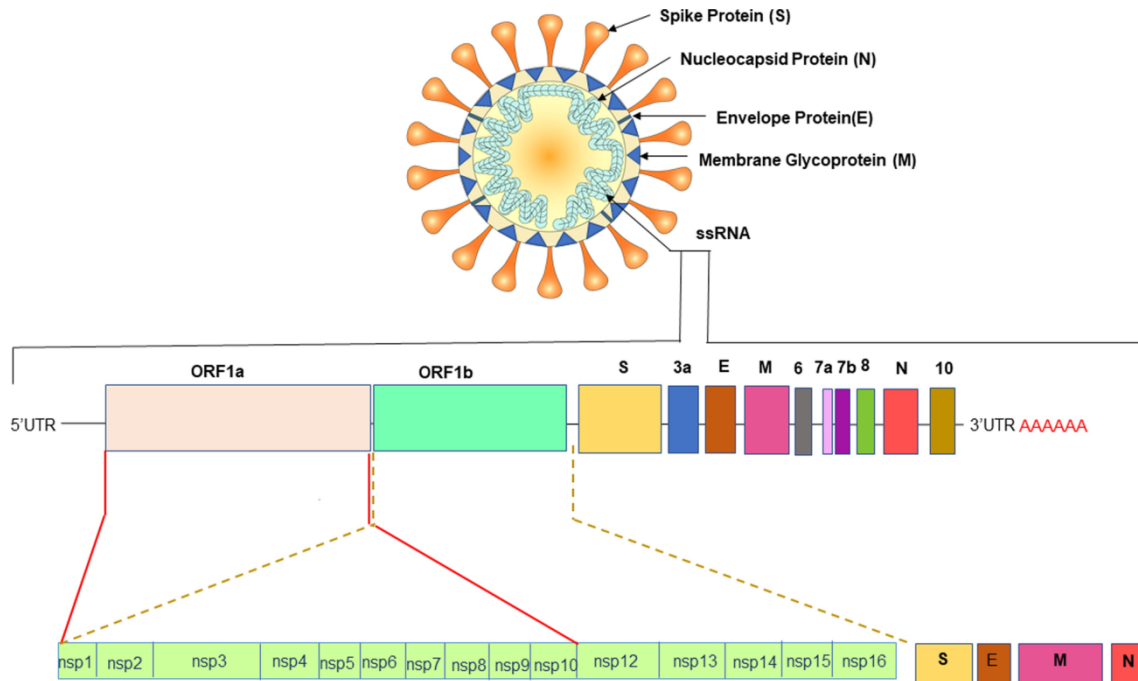
Arquitectura del genoma del SARS-CoV-2.



Fuente: Giovanetti, Benedetti, Campisi, Ciccozzi y Fabris (2020).

Figura 24.

Estructura del genoma del SARS-CoV-2.



Fuente: Rastogi, Pandey, Shukla y Singh (2020).

### Receptores del SARS CoV-2

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un receptor principal para la entrada del SARS-CoV-2 a la célula huésped. ACE2 es una de las enzimas clave en el sistema renina-angiotensina y juega un papel vital en el mantenimiento de la función cardiovascular. El equilibrio ACE/ACE2 es fundamental en la regulación de la presión arterial, la homeostasis de electrolitos, la remodelación y la inflamación vascular y cardíaca. Se demostró que la ACE2 está presente en abundancia en las células epiteliales humanas del pulmón y los enterocitos del intestino delgado, así como en las células endoteliales de los vasos arteriales y venosos. (Brian y Li, 2021)

ACE2 y TMPRSS2 se colocan en la superficie celular y producen un paso crítico en la entrada de la célula huésped del SARS-CoV-2. El ACE2 escindido con TMPRSS2 permite la entrada de células huésped del SARS-CoV-2, sin embargo, el ACE2 escindido con ADAM17 produce efectos protectores en varios órganos. Diferentemente, CD147 se sugirió como un receptor alternativo putativo para la entrada del SARS-CoV-2 en las células endoteliales. (Brian y Li, 2021)

El receptor intestinal ACE2 está asociado con el transportador de aminoácidos neutros B0AT1 y el ACE2 es necesario para la expresión de este transportador en la superficie luminal de las células epiteliales intestinales. Existe una buena asociación entre la localización del receptor ACE2 de unión al SARS-CoV-2 y los órganos diana de la enfermedad en los sistemas respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal. (Brian y Li, 2021)

ACE2 es una proteína transmembrana tipo I que consiste en un dominio de peptidasa extracelular (PD) N-terminal, un dominio similar a la colecta C-terminal, una sola hélice transmembrana y un segmento intracelular corto. Esta proteína se expresa en células del pulmón, corazón, riñones e intestino, con altos niveles de expresión en el epitelio de las vías respiratorias y células epiteliales alveolares tipo I y II. Funcionalmente, ACE2 regula negativamente el sistema renina-angiotensina y está involucrado en el transporte y la absorción de aminoácidos transmembrana. (Wang y Xiang, 2020)

## **Procesos de mutación genética que inciden en la existencia de las principales variantes de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.**

### **Principales variantes del SARS CoV-1**

### **Variante HSR1**

La secuencia de ARN genómico de la cepa HSR1 del SARS-CoV tiene una longitud de 29.751 bases, con una cola de polianión. Se identificaron los principales marcos de lectura abiertos (ORF), que codifican las 4 proteínas estructurales principales, a saber: pico (S), envoltura (E), matriz (M), productos génicos de la nucleocápsida (N) y al menos otras 10 proteínas, incluidas algunos de función desconocida. (Vicenzi, Canducci, Pinna, Mancini, Carletti et al, 2004)

Se observaron cambios de aminoácidos en esta cepa HSR1 al nivel del dominio N-terminal de la glicoproteína de pico, la replicasa viral y la proteína de matriz. A pesar de esta relativa estabilidad, el análisis filogenético del aislado HSR1 ha demostrado que el virus está más relacionado con las cepas aisladas en pacientes que habían viajado desde Hong Kong a diferentes áreas geográficas, como Singapur, Canadá y Vietnam, que a los aislamientos de Beijing. (Vicenzi, Canducci, Pinna, Mancini, Carletti et al, 2004)

Se ha observado que otras características biomoleculares compartidas por la mayoría de *Coronaviridae* existen en el SRAS-CoV HSR1 con características particulares que parecen ser únicas del nuevo virus. En particular, el SARS-CoV puede replicarse en células Vero con una producción rápida de títulos de virus elevados y un CPE rápido. (Vicenzi, Canducci, Pinna, Mancini, Carletti et al, 2004)

### **Principales variantes del SARS CoV-2**

La evolución de los coronavirus y, por tanto, del COVID-19 se produce no solo por mutaciones de nucleótidos sino también por recombinación. Aunque algunas mutaciones de nucleótidos están muy extendidas en la población, no se han extraído conclusiones unívocas sobre si estas mutaciones son responsables de la diferencia en la virulencia del SARS-CoV-2. (Santacroce, Charitos, Carretta, De Nitto y Lovero, 2021)

El número de reemplazos en el genoma del SARS-CoV-2 es de aproximadamente 26 / año y dependiendo del tamaño del genoma (29,9 kb), y el virus tiene una tasa de evolución de aproximadamente  $0,90 \times 10^3$  reemplazos / sitio / año. En un virus de ARN con un genoma de diez mil bases, habrá por tanto un promedio de una mutación por cada genoma replicado. Por lo tanto, en millones de progenie, habrá millones de mutaciones que crearán una

población de mutantes, todos muy similares pero aún diferentes. (Santacroce, Charitos, Carretta, De Nitto y Lovero, 2021)

En particular, el SARS-CoV-2, como un virus de ARN, se replica con un nivel de fidelidad cercano al umbral de error y en muchos casos, incluso si estos virus son potencialmente muy variables, el tamaño pequeño de su genoma limita el número de modificaciones y las posiciones del genoma en las que pueden ocurrir sin causar pérdida funcional. (Santacroce, Charitos, Carretta, De Nitto y Lovero, 2021)

Los coronavirus tienen un mecanismo único a prueba de copias de ARN, como resultado, tienen una tasa de mutación más baja que otros virus de ARN. A pesar de esto, más del 70% de las posiciones (21,124 de 29.880) a lo largo del SARS-CoV-2 genoma se han mutado al menos una vez. (Jaroszewski, Iyer, Alisoltani, Sedova y Godzik, 2021)

#### **A. Mutante "alfa" (B.1.1.7, "Kent" o "mutante británico").**

Esta variante muestra un total de 23 mutaciones en comparación con la cepa previamente predominante de SARS-CoV-2, de las cuales al menos 8 afectan la proteína de pico del virus. Al menos 2 de estos mejoran la capacidad de la proteína de pico viral para unirse a su receptor ACE2 en la célula huésped. Estos son la mutación N501Y (intercambio de tirosina por asparagina en la posición 501) y la delección HV69-70 (delección de histidina y valina en las posiciones 69 y 70). Juntas, estas mutaciones aumentan la transferibilidad en un 75%. Una tercera mutación, P681H (reemplazo de prolina por histidina en la posición 681) también parece ser importante. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

La variante alfa (B.1.1.7) se ha extendido ampliamente por Europa desde el cambio de año 2020/2021. En Alemania, según el Instituto Robert Koch (RKI), en la decimosexta semana natural (19-25 de abril de 2021) ya representaba el 90% de las infecciones por SARS-CoV-2 detectadas. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

#### **B. Mutante "beta" (B.1.351 o "mutante sudafricano").**

La variante beta de SARS-CoV - 2 (B.1.351, también conocida como 501.V2) se identificó por primera vez en octubre de 2020 en el este de Sudáfrica. Para el 27 de junio de 2021, se habían informado 22,332 infecciones con esta variante en todo el mundo, 4105 de ellas en

Sudáfrica (de un total de 1,8 millones de casos). Otros países con números de casos superiores a 1000 son Suecia (2205), Alemania (2147), EE. UU. (1968), Francia (1815) y Finlandia (1092). En Sudáfrica, ya en diciembre de 2020, un total del 87% de las infecciones por SARS-CoV-2 tipificadas se debió a la variante beta. Esta variante ciertamente contribuyó significativamente a la segunda ola de COVID-19 de noviembre de 2020 en Sudáfrica. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

Ocho mutaciones de la variante beta afectan la región del pico. Tres de estas mutaciones afectan el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico, por lo que se cree que afectan la propagación y patogenicidad del virus. Estas son las mutaciones N501Y (intercambio de asparagina por tirosina en la posición 501), E484K (intercambio de ácido glutámico por lisina) y K417N / T (intercambio de lisina por asparagina o treonina). (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

Además, el acortamiento de la proteína de pico mediante la delección de 242 pares de bases, que codifican el extremo N-terminal de la proteína de pico, podría alterar la inmunidad sospechada después de infecciones, como una respuesta de anticuerpos contra el extremo N-terminal (dominio N-terminal o NTD) de la proteína de pico puede inhibir la replicación del virus. Sin embargo, los mecanismos exactos para esto aún no están claros. La variante beta comparte la mutación N501Y con la variante alfa. Esta mutación mejora la capacidad del virus para unirse al receptor ACE2 en la célula huésped. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

### **C. Mutante "gamma" (P.1 o "mutante brasileño", B.1.1.28.1).**

En mayo de 2020, la región amazónica de Brasil se vio afectada por una ola masiva de COVID-19, esto había dado lugar a una tasa de ataque del 75% de la población en octubre de 2020. El 6 de enero de 2021, se identificó una nueva variante del SARS-CoV-2 con 17 mutaciones a nivel de aminoácidos en 4 viajeros que habían visitado Manaus 4 días antes en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de Japón, 3 de los cuales afectan el RBD del virus y romueve la unión del virus al receptor ACE2 de la célula huésped. Estos son E484K (intercambio de ácido glutámico por lisina), K417T (intercambio de lisina por treonina)

nina) y N501Y (intercambio de asparagina por tirosina). Estas mutaciones también están presentes en la variante beta, y la mutación N501Y también se encuentra en la variante alfa. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

La variante gamma (variante P.1) no se encontró en ninguna muestra en Brasil del período entre marzo y noviembre de 2020, pero en 35 de 67 muestras de diciembre de 2020 (52,2%) y en 41 de 48 muestras (85,4%) a partir de enero de 2021. Si bien estaba entre 23.000 y 71.000 en el punto álgido de la primera ola de casos a finales de julio y principios de agosto de 2020 y había disminuido a 10.000 a 23.000 en noviembre de 2020, se notificaron entre 21.000 y 70.000 nuevos casos a finales de diciembre de 2020 y entre 53.000 y 98.000 nuevos casos a finales de marzo de 2021. Los cálculos del modelo mostraron que la variante gamma es 2,6 veces más transferible que las cepas de virus que circulaban anteriormente en Brasil. Estos cálculos del modelo también mostraron que entre noviembre de 2020 y enero de 2021, el 28% de los casos en Manaus se debieron a reinfecciones con la variante gamma. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

#### **D. Mutante "delta" (B.1.617.2, "mutante indio").**

A principios de octubre de 2020, se informó de una nueva variante del SARS-CoV-2 en Maharashtra, India. Esta variante, ahora conocida con el nombre de "variante Delta", recibió inicialmente la designación B.1.617 de acuerdo con el sistema de clasificación taxonómica "Asignación filogenética de linajes de brotes globales con nombre" (PANGO-LIN). Destaca entre otras cosas, por las mutaciones E484Q (ácido glutámico a glutamina) y L452R (leucina a arginina) en el área de la proteína de pico viral. Ambas mutaciones hacen que el virus se una con más fuerza al receptor ACE2 de las células huésped. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

Además, se observan las mutaciones D614G (ácido aspártico a glicina) y P681R (prolina a arginina), que probablemente también aumentan la infectividad. La variante B.1.617 se divide en 3 subvariantes, B.1.617.1, B.1.617.2 y B.1.617.3. La subvariante B.1.617.2 desempeña actualmente el papel más importante en la India y ahora se considera la variante Delta real. Esto se encontró el 3 de mayo de 2021 en 24 de 28 muestras secuenciadas. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021). Sin embargo, el 26 de febrero de 2021, esta variante aún no se había detectado en ninguna de las 101 muestras secuenciadas. Paralelamente a esta propagación de la variante delta, se observó una segunda ola de COVID-19 en la India con

más de 355.000 nuevos casos notificados diariamente. (Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021)

**Tabla 12.**

Resumen de las principales mutaciones del SARS-CoV-2, variantes y ubicación de su identificación.

Mutante	Ubicación de primera identificación		Variantes
	Fecha	Ubicación	
Mutante "alfa" (B.1.1.7)	Diciembre 2020	Kent, Reino Unido.	N501Y, HV69-70 y P681H.
Mutante "beta" (B.1.351)	Octubre 2020	Este de Sudáfrica.	N501Y, E484K, K417N / T.
Mutante "gamma" (P.1 o B.1.1.28.1)	Mayo 2020	Región amazónica de Brasil.	E484K, K417T y N501Y.
Mutante "delta" (B.1.617.2)	Octubre 2020	Maharashtra, India.	E484Q, L452R, D614G y P681R. La variante B.1.617 se divide en tres subvariantes: B.1.617.1, B.1.617.2 y B.1.617.3.

**Fuente:** Hemmer, Löbermann y Reisinger, 2021

### Mutación Spike-Pico D614G

La proteína Sars-CoV-2 Spike es una proteína de fusión de clase I que forma trímeros en la superficie viral: está muy glicosilada, lo que permite la entrada en las células huésped. El receptor objetivo para la entrada en la célula huésped es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa en gran medida en todo el cuerpo. La unión al receptor se produce a través del dominio de unión al receptor (RBD), lo que en última instancia conduce a la fusión de las membranas de la célula viral y del huésped. (Groves, Rowland y Angyal, 2020)

Cada proteína protomérica de Spike consta de subunidades S1 y S2 y un solo anclaje transmembrana. En un estudio, se observó que la sustitución D614G a la superficie de S1 en el protómero de pico, donde los estudios de microscopía crioelectrónica han demostrado que forma un enlace de hidrógeno con el residuo T859 en S2 del protómero vecino. Ellos sugirieron que la mutación G614 interrumpiría este enlace y potencialmente también podría afectar la glicosilación en el sitio N616 adyacente. La mutación G614 en virus pseudotipados con pico generaba títulos más altos de virus infecciosos que los virus que expresaban el pico

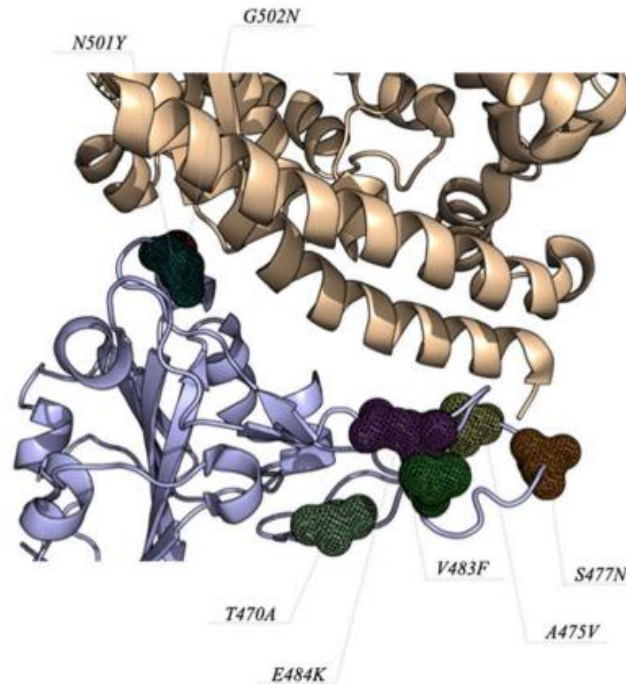
D614, de acuerdo con los datos clínicos que sugieren que las cepas que expresan G614 son más infecciosas que la variante ancestral. (Groves, Rowland y Angyal, 2020)

La mutación D614G en la glicoproteína de pico del SARS-CoV-2 se detectó por primera vez a un nivel significativo a principios de marzo de 2020 y se extendió al dominio mundial durante el mes siguiente. Inicialmente, la mutación pareció surgir de forma independiente y simultánea en múltiples regiones geográficas. Esta aparente evolución convergente sugirió selección natural y un beneficio adaptativo de D614G. Sin embargo, los esfuerzos de secuenciación posteriores identificaron la mutación D614G en virus en varias provincias chinas a fines de enero. (Lauring y Hodcroft, 2021)

La glicoproteína de pico es responsable de interactuar con la enzima convertidora de angiotensina 2 (hACE2), que impulsa el proceso de invasión celular. Se puede dividir en tres funcionales dominios: dominio N-terminal (NTD), dominio de unión al receptor (RBD) y dominio S2. Por su importancia en el proceso de reconocimiento celular y desarrollo de vacunas, RBD ha atraído más atención cuando se trata de mutaciones. En un análisis, se identificó la presencia de siete mutaciones en la interfaz entre RBD y hACE2, que son T470A, A475V, S477N, V483F, E484K, N501Y y G502N. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos et al, 2021)

**Figura 25.**

Visualización de las mutaciones en la glicoproteína *Spike*.



**Fuente:** Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos *et al.* (2021).

Además, se observaron dos mutaciones (S477N + E484K, E484K + N501Y y V483F + E484K) en secuencias de RioGrande do Sul, Amazonas y São Paulo. Entre estos, A475V se ha asociado con una disminución de la sensibilidad para neutralizar los anticuerpos monoclonales. Se informó que S477N, N484K y N501Y fortalecen la unión con hACE2. Cuatro de estas siete mutaciones se encuentran en un bucle flexible de RBD y podrían ser importantes, tanto para la estabilización de unión con hACE2. Además, las mutaciones en RBD deben controlarse debido a posibles interferencias en la eficacia de las vacunas de proteína de pico recombinante. Respecto al resto de dominios, 15 mutaciones puntuales (L5F, S12F, V16F, N74K, S155I, D198Y, D614G, A647S, A684V, M731I, L878S, F1109L, V1129L, V1176F y K1191N) fueron observadas. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos *et al.*, 2021)

Cinco de estas mutaciones (L5F, S12F, V16F, N74K y S155I) tienen exposición superficial. Aunque estos residuos no están en el dominio RBD, la proximidad podría tener un impacto sobre la interacción celular. Se identificaron recientemente la mutación L5F en 13 países, y el análisis muestra que esta mutación particular también está presente en Brasil. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos *et al.*, 2021)

### **Mutación en la proteína ORF8**

La proteína ORF8, un miembro de la familia del betacoronavirus NS8, está compuesta por 121 aminoácidos. Su función se ha asociado con la patogenicidad viral o la replicación, actuando en el interferón del huésped. Los miembros de esta familia presentan dos motivos conservados que van desde 34EDPCP38 y 88INCQ91. Curiosamente, el SARS-CoV-2 tiene una mutación en E34D, cambiando el motivo de secuencia a 34DDPCP38, que puede no reflejar en un mayor impacto en la estructura de la proteína, ya que ambos aminoácidos comparten las mismas propiedades fisicoquímicas. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos et al, 2021)

Por otro lado, se identificaron seis posiciones de aminoácidos con tasas evolutivas más altas (P36S, V62L, S69P, I76F, L84S y R115H); V62L fue identificado en otros 11 países y L84S ha sido ampliamente observado en todo el mundo. Se sugiere que la proteína ORF8 es capaz de interferir con la presentación del antígeno, afectando el proceso de reconocimiento y eliminación del virus por las células T citotóxicas. (Saraiva, Timmers, Vasconcellos, Gay, Ruggiero, Mattos et al, 2021)

### **Evolución estructural y de mutación genética de los virus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 y su incidencia en la investigación farmacológica**

#### **Replicación del SARS CoV-1**

La proteína de pico (S) de las partículas de coronavirus (CoV) se une a un receptor celular que promueve la fusión de las membranas viral y celular. De ese modo, el genoma de ARN de cadena positiva se libera en el citoplasma donde la maquinaria de la célula huésped traduce inmediatamente los primeros marcos de lectura abiertos grandes superpuestos ORF1a/ b. (Hofmann y Pöhlmann, 2004)

La proteína resultante, la ARN polimerasa dependiente de ARN viral, es responsable de la replicación del genoma viral, así como de la generación de un conjunto de ARNm subgenómicos. Estos comprenden ARN que codifican la proteína de la nucleocápside (N) y las glicoproteínas de la envoltura E (proteína de envoltura pequeña), M (proteína de membrana), la proteína S y 8 proteínas de función desconocida. Las proteínas de la envoltura se procesan

en el aparato ER-Golgi y se transportan al compartimento de gemación, donde la proteína M se asocia con la nucleocápside helicoidal y las proteínas E y S. Los viriones de la progenie se liberan de las células infectadas por exocitosis. (Hofmann y Pöhlmann, 2004)

### **Replicación del SARS CoV-2**

La replicación genómica viral se inicia mediante la síntesis de copias genómicas de sentido negativo de longitud completa, que funcionan como plantillas para la generación de nuevo ARN genómico de sentido positivo. Estos genomas recién sintetizados se utilizan para la traducción para generar más nsps y RTC o se empaquetan en nuevos viriones. (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

Durante la síntesis de ARN de cadena negativa, el RTC interrumpe la transcripción después del encuentro de secuencias reguladoras de la transcripción (TRS) que se encuentran en sentido ascendente a la mayoría de los ORF en el tercio 3 'del genoma viral. En estos elementos TRS, también llamados TRS 'cuerpo', la síntesis del ARN de cadena negativa se detiene y se reinicia en el TRS adyacente a una secuencia líder (TRS-L) ubicada a unos 70 nucleótidos del extremo 5 'del genoma. (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

Este paso discontinuo de síntesis de ARN de coronavirus implica la interacción entre TRS complementarios del ARN de cadena negativa naciente (cuerpo TRS de sentido negativo) y el ARN genómico de cadena positiva (TRS-L de sentido positivo). Tras el reinicio de la síntesis de ARN en la región TRS-L, se agrega una copia de la hebra negativa de la secuencia líder al ARN naciente para completar la síntesis de los sgRNA de hebra negativa. (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

El paso discontinuo de la síntesis de ARN de hebra negativa da como resultado la producción de un conjunto de sgRNA de hebra negativa que luego se utilizan como plantillas para sintetizar un conjunto anidado característico de ARNm de sg de sentido positivo que se traducen en proteínas estructurales y accesorias. Aunque los ARNm de coronavirus sg son estructuralmente policistrónicos, se supone que son funcionalmente monocistrónicos y que solo el primer ORF en el extremo 5'. (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

Los elementos TRS para SARS-CoV-2 ya se han determinado mediante análisis de secuenciación de ARN de ARN virales. Al igual que para el SARS-CoV, el núcleo TRS de consenso del SARS-CoV-2 es 5'-ACGAAC-3 ' y se ha demostrado que se producen ocho

mRNA sg en células infectadas con SARS-CoV-2 (sg mRNAs 2-9). (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

Además de los sgRNA canónicos, informes recientes también determinaron la existencia de numerosos productos de ARN no canónicos de transcripción discontinua, incluidas las fusiones de la secuencia líder 5' en sitios 3' inesperados, fusiones de larga distancia independientes de TRS-L y fusiones locales resultantes en pequeñas deleciones, principalmente en los genes estructurales y accesorios. (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

La RdRP que reside en nsp12 es la pieza central del coronavirus RTC y se ha sugerido como un objetivo farmacológico prometedor, ya que es una enzima crucial en el ciclo de vida del virus, tanto para la replicación del genoma viral como para la transcripción de sgRNA. La estructura del SARS-CoV-2 RdRP nsp12 y sus cofactores nsp7 y nsp8 se ha dilucidado y muestra un alto grado de conservación de la estructura del SARS-CoV. (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

La secuencia de aminoácidos de los RdRP del SARS-CoV y del SARS-CoV-2 muestra una similitud > 95% con la mayoría de los cambios localizados en el dominio de nucleotidiltransferasa asociado a nidovirus RdRP, que, a pesar de ser un marcador genético de Nidovirales, aún no ha sido funcionalmente aclarado. Las similitudes estructurales del sitio activo de RdRP, incluidas los residuos de aminoácidos clave conservados, con otros virus de ARN de sentido positivo, sugieren la posibilidad de reutilizar fármacos conocidos que son eficaces contra otros virus de ARN. (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder y Thiel, 2020)

La vigilancia genómica de las variantes del SARS-CoV-2 se ha centrado en gran medida en las mutaciones en la glicoproteína de pico, que media la unión a las células y es un objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes. Existe un gran interés en si las mutaciones en la glicoproteína de pico median el escape de los anticuerpos del huésped, y podrían comprometer potencialmente la eficacia de la vacuna, ya que el pico es el principal antígeno viral en las vacunas actuales. (Lauring y Hodcroft, 2021)

En este punto, la selección fuerte de una variante a nivel de población probablemente no esté impulsada por el anticuerpo del huésped porque no hay un número suficiente de individuos inmunes, para empujar sistemáticamente al virus en una dirección determinada. Por

el contrario, si una variante tiene una o más mutaciones en el pico que aumentan la transmisibilidad, podría competir rápidamente y reemplazar otras variantes circulantes. (Lauring y Hodcroft, 2021)

La proteína de la envoltura E tiene 75 AA, que se encuentran en 5852 registros del GenBank con 15 secuencias únicas de AA. Entre ellas, 5824 secuencias no tienen mutación o solo mutaciones sinónimas, mientras que 28 secuencias tienen mutaciones no sinónimas. Por tanto, el gen E es relativamente estable y podría ser el objetivo del desarrollo de vacunas y fármacos. Esto está respaldado por el hecho de que no se encuentran mutaciones de inserción o deleción dentro del gen E. Hay 14 mutaciones distintas no sinónimas en el gen E y las que ocurren en 2 o más secuencias. (Thi, Pathirana, Nguyen, Hung, Bhatti et al, 2021)

Cinco mutaciones distintas no sinónimas en el gen E tienen potencial de cambio en la estructura de la proteína: S68C, S68F, P71L, D72Y y L73F. Alternativamente, 4 mutaciones distintas tienen potencial para cambiar la accesibilidad relativa al solvente: L37H, L37R, D72Y y L73F. Por lo tanto, D72Y y L73F son dos mutaciones en el gen E que tienen el potencial de cambiar, tanto la estructura de la proteína como la accesibilidad al solvente. (Thi, Pathirana, Nguyen, Hung, Bhatti et al, 2021)

De acuerdo con observaciones, la mayor proporción de mutaciones observadas en los genomas del SARS-CoV-2 fueron mutaciones sin sentido (61%), seguidas de mutaciones sinónimas (33%) y un número relativamente pequeño de ganancias y pérdidas de inicio, así como mutaciones en regiones no traducidas. Cuando se traduce a la secuencia de aminoácidos, 7811 del total de 9926 (79%) aminoácidos en el proteoma del SARS-CoV-2 están mutados en al menos un genoma. (Jaroszewski, Iyer, Alisoltani, Sedova y Godzik, 2021)

El análisis evolutivo detallado de 82 genomas de SARS-CoV2 obtenidos de diferentes regiones demográficas del mundo, ha demostrado que incluso en esta corta escala de tiempo evolutiva, hay una diversidad genética emergente en toda la población viral. En particular, pocos genomas están evolucionando con una tasa de mutación más alta con una firma distinta de sustitución de nucleótidos. Se encontró que cuatro genomas virales están bajo el efecto de la selección purificadora, mientras que nueve genomas de SARS-CoV2 que incluyen genomas de Brasil, Australia, India y los Estados Unidos están bajo un fuerte sesgo de selección positiva. (Glosh y Chakraborty, 2020)

El análisis del sitio indica que dos sitios en 3606 y 8439 en la proteinasa similar a 3C y la proteína espiga, respectivamente, están evolucionando bajo un fuerte sesgo de selección positiva donde un aminoácido hidrófobo cambia a fenilalanina, lo que hace que estos sitios sean capaces de interactuar fuertemente con los socios de interacción, lo que implica una ganancia en la función. Se logra aclarar que la adaptación de pocas cepas virales del SARS-CoV2 bajo las limitaciones de composición genómica durante el brote moldeadas por la selección natural. (Glosh y Chakraborty, 2020)

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La aparición del SARS CoV-2 (identificado en el 2019), al ser un virus desconocido, provocó una necesidad de estudios a nivel mundial, en los cuales se ha determinado que tiene una similitud genómica de un 79 % al SARS CoV-1 (identificado en el 2002). Las secuencias del genoma que corresponden a los virus mencionados, así como sus proteínas, es fundamental para determinar el comportamiento y poder brindar un enfoque adecuado, para contrarrestar y controlar estos virus.

Con respecto a los coronavirus, investigados desde el año 1960, se han logrado identificar siete tipos diferentes pertenecientes a esta familia. El SARS CoV-1 y SARS CoV-2, son parte de este grupo y comparten una similitud del 100% en lo que corresponde a su agente, dominio, reino, filo, clase, orden, suborden, familia, subfamilia, género, sub género y especie, lo que puede observar en la tabla 5. Esto determina que ambos son virus de ARN de cadena positiva, y comparten la característica de que el virión consiste en un núcleo de nucleocápside rodeado por una envoltura que contiene tres proteínas de membrana, espiga, membrana y envoltura, lo que es común en todos los miembros del género.

La proteína S es responsable de inducir las respuestas inmunitarias del huésped y la neutralización del virus por los anticuerpos. En el SARS CoV-1, esta proteína posee 1255 aminoácidos de longitud, una señal de péptidos con 13 aminoácidos en el extremo N, un ectodominio único (1182 aminoácidos) y una región transmembrana seguida de una cola citoplasmática corta (28 residuos) en el extremo C. Esta proteína es codificada por el hospedador para producir dos subunidades funcionales, S1 y S2. Se sabe que S1 es el fragmento periférico y S2 es el fragmento que atraviesa la membrana. Así mismo, los dominios (denominados HR1 y HR2) desempeñan un papel importante en la definición de la estructura oligomérica de la proteína S.

La enzima convertidora de angiotensina 2, participa como receptor celular para permitir la entrada del virus en el ser humano. Esto mediante la interacción de las células dendríticas con la proteína S del SARS-CoV-1 y aumenta la infección con partículas retrovirales que llevan la proteína S en su envoltura. Las lectinas tipo C (CD209 y CD209L), también funcionan como receptores, al interactuar con la proteína S, mediando la entrada viral al organismo.

En el SARS CoV-2 la proteína S está codificada por 3831 pares de bases del ARN, ésta selecciona qué tipo de célula infectará y tiene una longitud de 1.273 aminoácidos. El pico conecta el virus y la célula humana y hace que la membrana viral se fusione con la membrana citoplasmática de la célula humana, de modo que el ARN viral pueda inyectarse en la célula humana. Con lo anterior, se determina que comparten la misma proteína, con una diferencia de 18 aminoácidos en la longitud y es fundamental para que el virus pueda infectar al ser humano.

En los coronavirus, la proteína de la nucleocápside (N) es una proteína estructural muy básica y muy fosforilada, que se sabe que se une al ARN viral para formar la estructura del núcleo helicoidal. En el SARS CoV-1, esta se encarga de funciones como el empaquetamiento viral, la formación de núcleos virales, transducción de señales, apoptosis y reorganización de células. Es una proteína básica altamente cargada con 422 aminoácidos (rango para otros coronavirus, 377 a 454) que incluyen siete residuos hidrófobos sucesivos cerca de la mitad de la proteína.

La proteína N, en el SARS CoV-2, forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético viral. Su estructura está conformada por dos dominios bien plegados, conocidos como dominio N-terminal (NTD) y dominio C-terminal (CTD). Esta proteína se va a unir directamente al ARN viral y va a proporcionar estabilidad. Es fundamental destacar que la ausencia de cisteína es una de las características comunes en las proteínas N del coronavirus. La cisteína es necesaria para el reconocimiento de señales de empaquetamiento, lo que demuestra que la señal está ocurriendo con la ausencia de este aminoácido. Realizando una comparación con los virus, se tiene que comparten un 90.52 % de homología con la proteína N.

En el SARS CoV-1, la proteína M implica la capacidad de inducir una respuesta inmune, esta se puede encontrar en la envoltura viral y en el núcleo interno. En las células, la proteína M está anclada en el complejo de Golgi. Es la proteína más abundante durante la infección y es necesaria para el ensamblaje de las partículas del virus, pero comparte poca homología de aminoácidos (aa) con las de otros miembros de la familia. La proteína M en el SARS CoV-2 es responsable del ensamblaje de las partículas virales y tiene tres dominios, el dominio citoplasmático, el dominio transmembrana y el dominio hidrófilo N. No se conoce el porcentaje de similitud, sin embargo, realizan la misma función en los virus.

Las proteínas del coronavirus E son proteínas pequeñas (que varían en tamaño de 76 a 109 aminoácidos), con un tramo hidrófobo inusualmente largo (25-30 residuos). En el SARS-CoV-1, la proteína es el componente principal de la envoltura del virus, posee 76 aminoácidos de longitud, y es de naturaleza altamente hidrófoba. En las células de los mamíferos, se localiza en el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi y las balsas lipídicas de la membrana celular.

Con lo que respecta al SARS CoV-2, la proteína E está compuesta por 76-109 aminoácidos. Funciona alterando las membranas del huésped y permitiendo la liberación viral, interactúa con otras proteínas del huésped y CoV, participando en el ensamblaje viral. Así mismo, interactúa con la proteína de membrana para formar la envoltura. Posee tres dominios principales, el N-terminal, C-terminal y el dominio transmembrana.

El receptor utilizado por ambos virus, corresponde al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Esta proteína, se expresa en células del pulmón, corazón, riñones e intestino, con altos niveles de expresión en el epitelio de las vías respiratorias y células epiteliales alveolares tipo I y II. Lo anterior, como lo mencionaron distintos autores, explica el tropismo tisular de los virus SARS-CoV 1 y SARS CoV 2 para el pulmón, el intestino delgado, el riñón y el corazón.

Según los estudios, se puede observar que ambos virus, utilizan la proteasa 2 (TMPRSS2) de la serina de la transmembrana del huésped, para la escisión del trímero de la proteína de pico en el sitio S1 / S2 tras el contacto entre el virus y la célula huésped, esto va a provocar un cambio conformacional necesario antes de la entrada a la célula.

**Tabla 13.**

Comparación de características del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.

<b>Características</b>	<b>SARS-CoV-1</b>	<b>SARS-CoV-2</b>
Fecha de descubrimiento	2002	2019
Similitud en su linaje	Similitud del 100% en agente, dominio, reino, filo, clase, orden, suborden, familia, subfamilia, género, subgénero y especie.	
Tamaño completo de proteína S	1255 aminoácidos	1273 aminoácidos
Receptor de proteínas de pico	Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2).	
Homología de la proteína N	Comparten un 90,52% de homología.	

Escisión del trímero de la proteína de pico en el sitio S1/S2	Proteasa transmembrana serina 2 del huésped (TMPRSS-2).
Identidad de secuencia de la proteína nsp1	Corresponde a un 84,4% de homología.

---

**Fuente:** Elaboración propia.

El gen replicasa, en lo que respecta al SARS CoV-1 es el encargado de codificar las proteínas pp1a y pp1ab, las cuales se obtienen como resultado del procesamiento proteolítico de las poliproteínas grandes. Posee dos dominios funcionales que son la cisteína proteinasa similar a la papaína (PL2pro) y la cisteína proteinasa similar a 3C (3CLpro). Se identificó un dominio único de SARS-CoV de 375 aminoácidos cadena arriba del dominio PL2pro, que no se encuentra en ningún otro CoV conocido.

La PL2pro y 3CLpro procesan proteolíticamente las poliproteínas en 16 unidades. PL2pro es responsable de la división N-proximal y 3CLpro es responsable de la división C-proximal. Como resultado, se producen ocho ARNm subgenómicos en células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-1 y se utilizan para expresar los ORF además de la replicasa 1a/1b. Estos ARNm subgenómicos, incluyen el S (ORF 2), E (ORF 4), M (ORF 5) y N (ORF 9) y otros ocho ORF que codifican proteínas putativas sin homología de secuencia significativa con proteínas virales de otros coronavirus (ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b y 9b). De estos ORF únicos de SARS-CoV-1, se ha demostrado que dos de ellos (3a y 7a) se expresan durante la infección por SARS-CoV-1.

Entre las proteínas centradas en la replicación del SARS CoV-2, se encuentran la cisteína proteasa similar a la papaína (PLpro) y la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro). PLpro escinde Nsp1, Nsp2 y Nsp3 en Orf1a, mientras que 3CLpro hidroliza las Nsp4 restantes a 16 unidades en las poliproteínas SARS-CoV-2 1a y 1ab. Esto va a permitir la maduración de proteínas no estructurales en proteínas funcionales para el proceso de replicación y transcripción.

Con lo anterior se logra determinar que el SARS CoV-1 y en el SARS CoV-2, comparten la codificación de las poliproteínas PP1ab y PP1a, que le corresponde a ORF 1a y 1b, esto va a iniciar la expresión del genoma. Así mismo, como se puede observar en la tabla 14, comparte los dos dominios funcionales, nombrados cisteína proteasa similar a la papaína y

la proteasa similar a la 3-quimotripsina. Estos procesos permiten inhibir el sistema inmunológico del huésped y facilita que el virus pueda llevar un genoma más grande,

El SARS CoV-2, utiliza de proteínas accesorio ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF9c, ORF10. Como se puede observar en la tabla 14, el SARS CoV 1, posee las mismas proteínas accesorio, con la excepción de las proteínas ORF9c y ORF 10. Las proteínas del SARS CoV-1 no muestran una homología sustancial con las proteínas virales de otros coronavirus a nivel de aminoácidos. Además, se observó la posición de ORF1ab en el genoma del SARS-CoV-2 con un cambio en la posición del codón inicial en comparación con el SARS-CoV-1.

Como se observa en la tabla 14, que en ambos virusse utiliza las proteínas no estructurales, NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP7, NSP8, NSP9, NSP10, NSP11, NSP12, NSP13, NSP14, NSP15, NSP16. La proteína no estructural Nsp13, presente en ambos virus, facilita muchos pasos del procesamiento del ARN viral, incluida la replicación, transcripción, traducción y encapsidación. La Nsp12 que forma el núcleo de potencia catalítica (aunque es muy ineficiente cuando está solo), y los cofactores Nsp7 y Nsp8, que aumentan en gran medida su actividad polimerasa.

Nsp14 proporciona servicios de corrección de pruebas durante la replicación del ARN. Detecta y luego elimina cualquier nucleótido que no coincida utilizando su función exoribonucleasa (ExoN), que posiblemente también contribuye a la recombinación del ARN del virus. Es fundamental destacar que proporciona una estrategia que es muy frecuente en los virus, para generar nuevas cepas que eviten de una mejor manera, la respuesta inmune del huésped. Esta es una de las principales características que hacen que sean menos susceptibles a las vacunas y que puedan cruzarse a nuevas especies de huéspedes.

Nsp1 es uno de los primeros genes de los virus traducidos y está presente en ambos virus. La principal función de la proteína Nsp1, es inhibir la expresión del gen del hospedador, esto por medio de la unión de la subunidad 40S del hospedador en complejos ribosomales, bloqueando así el canal de entrada del ARNm, que inhibe la maquinaria de traducción del ARNm del hospedador, lo que en consecuencia interrumpe las respuestas inmunitarias innatas dependientes del gen I inducible por ácido retinoico. Con lo que respecta al SARS-CoV-2, Nsp1 ejerce múltiples estrategias complementarias para tomar el control de los sistemas de células huésped en comparación con el SARS CoV-1.

Así mismo, se ha demostrado que Nsp3 en SARS-CoV-2, posee actividad de proteasa desubiquitinante además de su PLpro. Estos proporcionan otra táctica de virus para reprimir la respuesta inmune innata del huésped, marcada por una producción reducida de citocinas y quimiocinas. Otra estrategia mediante la cual Nsp3 suprime la respuesta inmune del huésped es contrarrestar la poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP).

El gen Nsp5 codifica una proteasa similar a 3C (3CLpro) que es crucial para la replicación de los coronavirus. De forma similar a Nsp3 (PLpro), se ha demostrado que también escinde proteínas del huésped altamente seleccionadas: proteína de unión a quinasa 1 activada por factor de crecimiento transformante  $\beta$  y factor de necrosis tumoral alfa. En el SARS CoV-2, se identificaron varias proteínas que tienen capacidad antagonista de IFN, incluidas Nsp1, Nsp6, Nsp12, Orf3a, Orf6, Orf7a, Orf7b y M.

Con respecto a Nsp8 y Nsp9 se unen cada uno a regiones específicas del componente 7SL del complejo de partículas de reconocimiento de señales (SRP). SRP se une al ribosoma 80S y es responsable del reconocimiento de la señal del péptido, la unión del receptor SRP y la translocación del ribosoma. Por otro lado, Nsp16 se une a los componentes del ARN nuclear pequeño (ARNnm) del huésped U1 y U2 del espliceosoma, alterando el funcionamiento del espliceosoma y da como resultado una reducción global del empalme del ARNm.

El Orf3a induce la apoptosis en las células, se demostró que el SARS-CoV-2 Orf3a podría inducir de manera similar la apoptosis dependiente de caspasa. Orf6 es un potente antagonista de la respuesta inmune al IFN. Otro informe mostró que la unión de Orf6 al complejo de proteína 98 del complejo de poro nuclear evita la importación nuclear STAT.

**Tabla 14.**

Comparación de la presencia de algunas proteínas en SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.

<b>Tipo de proteína</b>	<b>SARS-CoV-1</b>	<b>SARS-CoV-2</b>
Proteína S o ORF2	Presente.	Presente.
Proteína N o ORF9a	Presente.	Presente.
Proteína M o ORF5	Presente.	Presente.
Proteína E o ORF4	Presente.	Presente.
Proteínas centradas en la replicación	Proteasa similar a la papaína (PLpro) y la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro).	

Tipo de proteínas que codifican	PP1ab y PP1a.	
Proteínas no estructurales	NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP7, NSP8, NSP9, NSP10, NSP11, NSP12, NSP13, NSP14, NSP15 y NSP16.	NSP1, NSP2, NSP3, NSP5, NSP7, NSP8, NSP9, NSP10, NSP12, NSP13, NSP14, NSP15 y NSP16.
Proteínas accesorias	ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF9c y ORF10.	ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF9b.

**Fuente:** Elaboración propia.

En el SARS CoV-1, la principal variante corresponde a la HSR1. Esta posee una longitud de 29.751 bases, con una cola de polianión. Se identificaron ORF que codifican a las cuatro proteínas estructurales (pico, envoltura, matriz y nucleocápsida) y 10 proteínas, algunas con funciones desconocidas. Su cambio se desarrolló en los aminoácidos al nivel del dominio N-terminal en la glicoproteína de pico, la replicasa viral y la proteína de matriz. Fue encontrado en Hong Kong y viajó por Singapur, Canadá, Vietnam, entre otras zonas. Se ha observado que otras características biomoleculares compartidas por la mayoría de *Coronaviridae* existen en el SRAS-CoV HSR1.

Los coronavirus tienen un mecanismo único a prueba de copias de ARN, como resultado, tienen una tasa de mutación más baja que otros virus de ARN. A pesar de esto, más del 70% de las posiciones (21,124 de 29.880) a lo largo del SARS-CoV-2 genoma se han mutado al menos una vez. Se conoce que hasta el 31 de julio del 2021, existe 10 tipo de mutaciones, las cuales son: Alpha, Beta, Gamma, Epsilon, Eta, Iota, Kappa, Zeta y Delta. Siendo las mutaciones principales alfa, beta, gamma y delta.

La mutante alfa, conocida como B.1.1.7, se ha extendido ampliamente por Europa, muestra un total de 23 mutaciones, de las cuales al menos 8 afectan la proteína de pico del virus. La mutación N501Y y la delección HV69-70, mejoran la capacidad de la proteína de pico viral, para unirse a su receptor ACE2 en la célula huésped, estas mutaciones aumentan la transferibilidad en un 75%.

La variante beta de SARS-CoV-2 (B.1.351), se identificó por primera vez en octubre de 2020 en el este de Sudáfrica. Para el 27 de junio de 2021, se habían informado 22,332 infecciones con esta variante en todo el mundo. Ocho mutaciones de la variante beta afectan

la región del pico. Tres de estas mutaciones afectan el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico, por lo que se cree que afectan la propagación y patogenicidad del virus (N501Y, E484K, K417N/T). Cabe destacar que la variante N501Y, está presente en la variante alfa y beta.

La mutante gamma o B.1.1.28.1, con 17 mutaciones a nivel de aminoácidos, tres de los cuales afectan el RBD del virus y promueve la unión del virus al receptor ACE2 de la célula huésped. (E484K, K417T, N501Y). La variante gamma es 2,6 veces más transferible que las cepas de virus que circulaban anteriormente en Brasil. La variante Delta o B.1.617.2, destaca por las mutaciones E484Q (ácido glutámico a glutamina) y L452R (leucina a arginina) en el área de la proteína de pico viral. Ambas mutaciones hacen que el virus se una con más fuerza al receptor ACE2 de las células huésped. Además, se observan las mutaciones D614G y P681R), que probablemente también aumentan la infectividad.

**Tabla 15.**

Mutaciones compartidas presentes en las variantes del SARS-CoV-2.

<b>Mutaciones</b>	<b>Variantes en las que aparece</b>
Mutación N01Y	Presente en variantes alfa, beta y gamma.
Mutación E484K	Presente en variantes gamma y beta.
Mutación K417T	Presente en variantes gamma y beta.

**Fuente:** Elaboración propia.

Por lo tanto, de las cuatro principales variantes del SARS CoV-2, como se puede observar en la tabla 15, en el caso de la variante beta y gamma, comparten E484K, K417T, N501Y y las variantes alfa, beta y gamma comparten N501Y. Lo que da a entender que sus comportamientos son similares en cuanto a evolución, variando según las zonas geográficas y presentando una diferencia a nivel de aminoácidos. Estas variantes, con el paso del tiempo, provocan que la unión al receptor se dé con mayor fuerza, afectando la transmisibilidad del virus.

Así mismo, encontramos la mutación D614G que ocurre en la proteína spike, interrumpe el enlace entre la subunidad S1 y S2, lo que da como resultado que las cepas sean más infecciosas que las variantes anteriores. Esta variante se desarrolló mediante la selección

natural. Como la glicoproteína de pico es responsable de interactuar con la enzima convertidora de angiotensina 2, una mutación en esta zona, provoca que aumente la unión e impulsa el proceso de invasión celular.

Las seis posiciones de aminoácidos con tasas evolutivas más altas fueron P36S, V62L, S69P, I76F, L84S y R115H. V62L fue identificado en otros 11 países y L84S ha sido ampliamente observado en todo el mundo. Se sugiere que la proteína ORF8 es capaz de interferir con la presentación del antígeno, afectando el proceso de reconocimiento y eliminación del virus por las células T citotóxicas.

Para desarrollo de un futuro fármaco es fundamental conocer su proceso de replicación viral, con el objetivo de establecer el sitio de acción específico de este medicamento. En los dos virus, la proteína de pico es la primera que se une a un receptor celular, para lograr crear una fusión entre las membranas viral y celular. Al lograr esto, el genoma de tipo ARN, se va a liberar en el citoplasma.

Cuando ocurre la síntesis de ARN de cadena negativa, el complejo viral de replicación-transcripción (RTC), interrumpe el encuentro de las secuencias que regulan la transcripción, se va a detener la síntesis de ARN y se reinicia en una secuencia reguladora de la transcripción, se va a tener como resultado, una copia de la hebra negativa de la secuencia líder al ARN naciente para completar la síntesis de los sgRNA de hebra negativa. Los componentes de las secuencias reguladoras de la transcripción, tanto para el SARS CoV-1 y el SARS CoV-2, determinan que el núcleo es 5'-ACGAAC-3' y se ha demostrado que se producen ocho mRNA sg en células infectadas con SARS-CoV-2.

Con respecto al SARS CoV-2, se ha determinado que los sgRNA (los cuales son guías personalizados para el ARN), son canónicos, pero según los informes recientes también determinaron la existencia de numerosos productos de ARN no canónicos de transcripción discontinua, incluidas las fusiones de la secuencia líder 5' en sitios 3' inesperados, fusiones de larga distancia independientes de TRS-L y fusiones locales resultantes en pequeñas deleciones, principalmente en los genes estructurales y accesorios. Lo que determina que tiene un diferente comportamiento, a lo estudiado del SARS CoV-1

La polimerasa dependiente de ARN (RdRP), se encuentra en la nsp12 de los coronavirus. Corresponde a una enzima propia, fundamental en el ciclo de los virus ARN, que cataliza la replicación del ARN a partir de una plantilla de ARN. Participa en procesos como

la replicación del genoma viral y la transcripción de la sgRNA, por lo cual, esta enzima es un objetivo farmacológico prometedor, ya que puede alterar la conservación en la estructura de los SARS CoV.

Con lo anterior, se logró comprobar que la similitud de la enzima polimerasa dependiente de ARN, entre los virus SARS CoV 1 y SARS CoV-2, con un valor de > 95% con la mayoría de los cambios localizados en el dominio de nucleotidiltransferasa asociado a *nidovirus* RdRP. Estas similitudes estructurales sugieren la posibilidad de reutilizar fármacos conocidos que son eficaces contra otros virus de ARN.

En los tratamientos actuales, la vigilancia genómica en todas las variantes del SARS CoV-2, se basa en las mutaciones de la glicoproteína de pico y es el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, se ha estudiado que las mutaciones en esta glicoproteína, mediante el escape de anticuerpos en el huésped, comprometiendo el funcionamiento de las vacunas, ya que este es su antígeno viral principal.

Se determina que la proteína de la envoltura E, es un posible objetivo para el desarrollo de fármacos. Esto debido a que es relativamente estable, al no presentar grandes mutaciones en sus 75 aminoácidos, no se encuentran las mutaciones de inserción ni delección. Así mismo, las mutaciones D72Y y L73F, del gen E, tiene la función, tanto de estructura de la proteína, como la accesibilidad al solvente.

Al ser la enzima convertidora de angiotensina 2, un receptor de los SARS CoV, es importante destacar que la fusión de membranas y la replicación viral pueden ser inhibidas específicamente por un anticuerpo anti-ACE-2 o un fragmento que contiene el dominio de unión al receptor o anticuerpos que reconocen el dominio de unión al receptor, lo cual también se considera un futuro objetivo farmacológico.

El SARS CoV-2 es un virus realmente nuevo que a pesar de la gran cantidad de estudios, no se ha logrado conocer completamente su funcionamiento ni sus componentes genéticos, provocando la dificultad de la utilización de un medicamento efectivo para contrarrestar este virus. Su rápida evolución, ha creado cambios genéticos mediante las mutaciones (ocurridas por un error en las copias de ARN), generando variantes. Se ha observado que si una variante tiene una o más mutaciones en el pico, aumentan la transmisibilidad, pueden competir rápidamente y reemplazar otras variantes circulantes. Al 31 de julio del 2021, la

variante delta ha logrado desplazar a las otras variantes, siendo esta la más transmisible a nivel mundial.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Al realizar una comparación en la estructura de los virus, se logra concluir que la similitud genómica del SARS CoV-1 y SARS COV-2, corresponde a un 79%. Según el linaje del Centro Nacional de Información Biotecnológica (2021), se determina que ambos virus, comparten una similitud del 100% en lo que corresponde a su agente, dominio, reino, filo, clase, orden, suborden, familia, subfamilia, género, sub género y especie, esto muestra que su comportamiento es similar.

Se observa que los coronavirus poseen una glicoproteína de pico, la proteína de la envoltura, la glicoproteína de membrana y la proteína nucleocápside. La diferencia en la proteína S, en los virus estudiados, se centra en su diferencia en aminoácidos, ya que el SARS CoV-1 posee 1255 aminoácidos y el SARS CoV-2 tiene 1273 aminoácidos, presentando una diferencia de 18 aminoácidos.

El receptor utilizado por ambos virus, corresponde al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Brian y Li, (2021), observan que ACE2, al expresarse en células del pulmón, corazón, riñones e intestino, explica el tropismo tisular de los virus SARS-CoV 1 y SARS CoV 2 para el pulmón, el intestino delgado, el riñón y el corazón.

La enzima convertidora de angiotensina 2, infecta las células dendríticas por medio de la proteína S. La nucleocápside en ambos virus, tiene una función estructural, para lograr el empaquetamiento viral, la formación de núcleos virales, transducción de señales, apoptosis y reorganización de células. Esta proteína carece de cisteína, provocando una homología entre el SARS CoV1 y el SARS CoV-2 de un 90,52%.

Con respecto a la proteína M, no se logra conocer el porcentaje de similitud de la proteína entre los virus, pero sí se sabe que realizan la misma función (capacidad de inducir una respuesta inmune). Las proteínas E, es el componente principal de la envoltura del virus, posee 76 aminoácidos de longitud en el SARS CoV-1 y en SARS CoV-2 posee de 76-109 aminoácidos. Ambos virus, utilizan la proteasa 2 de la serina de la transmembrana del huésped, para realizar el cambio conformacional necesario antes de la entrada a la célula.

El SARS CoV-1 y el SARS CoV-2, comparten la codificación de las poli proteínas PP1ab y PP1a, que le corresponde a ORF 1a y 1b, para iniciar la expresión del genoma. Leempuy y Han, (2020), concluyen que si se da un compartimiento de los dos dominios funcionales, nombrados cisteína proteasa similar a la papaína y la proteasa similar a la 3-quimotripsina va a facilitar que el virus pueda llevar un genoma más grande.

El SARS CoV-1, posee las mismas proteínas accesorio, con la excepción de las proteínas ORF9c y ORF 10. Sin embargo, si comparten las mismas las proteínas no estructurales. Los autores Leempuy y Han (2021), establecen que la posición de ORF1ab en el genoma del SARS-CoV-2 se puede observar un cambio en la posición del codón inicial en comparación con el SARS-CoV-1.

La proteína no estructural Nsp13, presente en ambos virus, facilita la replicación, transcripción, traducción y encapsidación del virus. Leempuy y Han (2021), exponen que la Nsp1, es uno de los primeros genes de los virus traducidos y está presente en ambos virus, inhibe la expresión del gen del hospedador.

Para el SARS CoV-1, la principal variante corresponde a la HSR1, encontrada en Hong Kong y viajó por Singapur, Canadá, Vietnam, entre otras zonas. El estudio de Vicenzi, Canducci, Pinna, Mancini, Carletti et al (2004) determina, que comparte biomoleculares con la mayoría de *Coronaviridae* existen en el SRAS-CoV HSR1.

En el estudio realizado por Jaroszewski, Iyer, Alisoltani, Sedova y Godzik (2021), se determinó que el 70% de las posiciones del genoma del SARS-CoV-2 se han mutado al menos una vez. Por lo que se conocen hasta el 31 de julio del 2021, 10 tipos de mutaciones, las cuales son: Alpha, Beta, Gamma, Epsilon, Eta, Iota, Kappa, Zeta y Delta. S Alfa, beta, gamma y delta, se denominan las variantes principales.

Se concluye, por medio de lo determinado por Hemmer, Löbermann y Reisinger (2021), que las mutantes beta y gamma, comparten las variantes E484K, K417T, N501Y y las mutantes alfa, beta y gamma comparten la variante N501Y. Por lo tanto, las variantes cada vez son más transmisibles, debido a que la unión al receptor se dé con mayor fuerza.

Con lo que respecta a la mutación D614G, presente en el SARS CoV-2, se observa que provoca que las cepas sean más infecciosas que las variantes anteriores y se da por selección natural.

La polimerasa dependiente de ARN, se encuentra en procesos como la replicación del genoma viral y la transcripción de la sgRNA, por lo cual, esta enzima es un objetivo farmacológico prometedor. La similitud de la polimerasa dependiente ARN, entre los virus SARS CoV 1 y SARS CoV-2, tiene un valor de  $> 95\%$ , por lo que un fármaco, podría alterar la conservación en la estructura de los mismos.

Las mutaciones en la glicoproteína de pico, median el escape de anticuerpos en el huésped, comprometiendo el funcionamiento de las vacunas. Con lo que respecta a la envoltura E, es un posible objetivo para el desarrollo de fármacos, al ser relativamente estable y no presentar grandes mutaciones en sus 75 aminoácidos.

El SARS CoV-2 es un virus realmente nuevo que, a pesar de la gran cantidad de estudios, no se ha logrado conocer completamente su funcionamiento ni sus componentes genéticos. Si una variante tiene una o más mutaciones en el pico, aumentan la transmisibilidad, pueden competir rápidamente y reemplazar otras variantes circulantes. Al 31 de julio del 2021, delta se convierte en la variante más transmisible a nivel mundial.

## **Recomendaciones**

Se recomienda a los profesionales y futuros profesionales del área de salud, estudiar y encauzar información, tomando en cuenta las nuevas actualizaciones del SARS CoV-2, ya que este virus evoluciona constantemente.

Considerar tomar en cuenta artículos en otros idiomas, esto porque la mayoría de estudios del SARS CoV-2, se encuentran en japonés. Así mismo, se les recomienda a los autores que publiquen estudios de SARS CoV-2, que permitan tener un acceso gratuito.

Consultar nuevas bases de datos, para futuras investigaciones, delimitando los criterios de inclusión y exclusión, para tener resultados directamente relacionados a los objetivos del trabajo.

A la población en general, se les recomienda seguir las medidas de prevención, ya que al disminuir los contagios, van a disminuir la tasa de mutaciones en el SARS CoV-2.

En futuras investigaciones se recomienda realizar estudios farmacológicos, para determinar cuáles medicamentos podrían actuar en los sitios de acción mencionados en el presente trabajo. Se deben analizar a profundidad las mutaciones genéticas y estructurales del SARS CoV-2, para determinar el fallo de los tratamientos actuales y los futuros medicamentos a desarrollar.

Por último, se recomienda realizar un estudio con otros tipos de coronavirus, para conocer a profundidad, el origen del SARS COV-2.

## REFERENCIAS

- Aguilar, P.; Enriquez, Y.; Quiroz, C.; Valencia, E.; León, J.; Pareja, A. (2020). *Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después*. Horizonte Médico: Lima. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
- Ayllón, L.; Valdivia, A.; García, M.; Trespalacios, L.; Cordero, G. (2006). *Algunos aspectos básicos de evolución de virus ARN: importancia médica*. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 25(3), 1–13.
- Barajas, L. (2021). *Desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2*. Boletín médico del Hospital Infantil de México. Recuperado del sitio web: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462021000100066&lang=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462021000100066&lang=es)
- Bonilla, M.; López, A. (2016). *Ejemplificación del proceso metodológico de la teoría fundamentada*. Instituto de Investigaciones Psicológicas, Universidad Veracruzana: México. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-554X2016000300006>
- Bonilla, O. (2020). *Para entender la COVID-19*. Universidad CES: Medellín, Colombia. Recuperado del sitio web: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432020000300595&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300595&lng=es&tlng=es).
- Bratanich, A. (2015). *MERS-CoV; transmisión y el papel de nuevas especies hospederas*. US National Library of Medicine. Doi: 10.1016/j.ram.2015.11.001
- Brian, J.; Li, Z. (2021). *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator*. Medline. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.10.006
- Buczyner, M. (2009). *Virus*. Santa Fe, Argentina, Argentina: El Cid Editor | apuntes. Recuperado de <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/28769?page=5>.
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2003). *Guía para la atención del Síndrome Respiratorio Severo Agudo y manejo de Bioseguridad en los Servicios de Salud*. Costa Rica. Recuperada del sitio web: [sindromerespiratorio.pdf](#)
- Callaway, E. (2021). Delta coronavirus variant: scientists brace for impact. Revista Nature. Recuperado del sitio web: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01696-3>
- Carroll, K.; Morse, S.; Mietzner, T.; Miller, S. (2016). *Microbiología Médica*. McGraw Hill: México. ISBN: 978-607-15-1370-0

- Castellanos, J.; Hurtado, H. (2011). *Receptores para el virus de la rabia*. Revista Biomédica. Bogotá: Colombia.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. (2021). *Información científica-técnica: Enfermedad por coronavirus, COVID-19*. España. Recuperado del sitio web: ITCoronavirus.pdf (mscbs.gob.es)
- Centro Nacional de Información Biotecnológica. (2021). *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* Recuperado del Sitio Web: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=2697049&lvl=3&p=has\\_linkout&p=blast\\_url&p=genome\\_blast&p=mapview&lin=f&keep=1&srch-mode=1&unlock](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=2697049&lvl=3&p=has_linkout&p=blast_url&p=genome_blast&p=mapview&lin=f&keep=1&srch-mode=1&unlock)
- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. (2019). *Secuenciación de genomas y caracterización genética del virus de la influenza*. Recuperado del sitio web: <https://espanol.cdc.gov/flu/about/professionals/genetic-characterization.htm>
- Chang, C.; Hou, M.; Chang, C.; Hsiao, C.; Huang, T. (2014). *The SARS coronavirus nucleocapsid protein--forms and functions*. National Library of Medicine. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.12.009
- Chaviano, O.; Limaymanta, C.; López, E. (2020). Análisis bibliométrico de la producción Científica Latinoamericana sobre COVID-19. Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud. Recuperado del sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7676830/>
- Chen, S.; Luo, H.; Chen, L.; Chen, J.; Shen, J. et al (2006). *An overall picture of SARS coronavirus (SARS-CoV) genome-encoded major proteins: structures, functions and drug development*. National Library of Medicine. DOI: 10.2174/138161206779010459
- Cortés, M. (2021). *Los coronavirus, enemigos antiguos, pero con atuendos diferentes*. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. Recuperado del sitio web: Los coronavirus, enemigos antiguos pero con atuendos diferentes (sld.cu)
- Crawford, D. H. (2020). *Virus: una breve introducción*. Antoni Bosch editor. Recuperado de <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/173402?page=14>
- Cuñat, R. (2007). *Aplicación de la teoría fundamentada al estudio del proceso de creación de empresas*. Decisiones Globales.

- Dabanch, J. (2021). Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
- Dimonte, S.; Babakir, M.; Hama, S.; Ali, S. (2021). Genetic Variation and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus. *Public Health Genomics*, 24(1–2), 54–66. <https://doi.org/10.1159/000513530>
- Dresler, A. (2021). *Retos y avances en la vacunación contra COVID-19 en Latinoamérica y el Caribe*. Doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.53.e:21002>
- Errecalde, J.; Marín, G.; Eddi, C. (2021). *Farmacología antiviral*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires: Argentina.
- Figueroa, E. (2003). *Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)*. *Revista Médica Hondureña*. Recuperado del sitio web: *Síndrome Respiratorio Agudo Severo.pdf*
- Fresno, M. (2018). *Aspectos funcionales y aplicaciones de los interferones*. Centro de Biología Molecular: Madrid. Recuperado del sitio web: <http://esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/136633.pdf>
- García, F. (2008). *Enfermedades infecciosas emergentes: interacción entre el mundo microbiano y las sociedades humanas*. Colegio de Médicos Cirujanos: Costa Rica.
- Gargantilla, P. (2021). *El primer virus descubierto en la Historia*. *Revista ABC*. Recuperado del sitio web: [https://www.abc.es/ciencia/abci-primer-virus-descubierto-historia-202102070102\\_noticia.html](https://www.abc.es/ciencia/abci-primer-virus-descubierto-historia-202102070102_noticia.html)
- Giovanetti, M.; Benedetti, F.; Campisi, G.; Ciccozzi, A.; Fabris, S. (2020). *Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants*. National Library of Medicine. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.102
- Glosh, S.; Chakraborty, S. (2020). *Phylogenomics Analysis of SARS-CoV2 Genomes Reveals Distinct Selection Pressure on Different Viral Strains*. DOI: 10.1155/2020/5746461
- Gómez, E.; Navas, D.; Aponte, G.; Betancourt, L. (2014). *Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización*. Universidad Nacional de Colombia. Vol. 81, núm. 184, pp. 158-163.

- Grove, J.; Marsh, M. (2021). The cell biology of receptor-mediated virus entry. The Rockefeller University Press. Recuperado del sitio web: [https://rupress.org/jcb/article-pdf/195/7/1071/1354378/jcb\\_201108131.pdf](https://rupress.org/jcb/article-pdf/195/7/1071/1354378/jcb_201108131.pdf)
- Groves, D.; Rowland, S.; Angyal, A. (2020). *The D614G mutations in the SARS-CoV-2 spike protein: Implications for viral infectivity, disease severity and vaccine design*. National Library of Medicine. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.109
- Guerrero, M. (2016). *La investigación cualitativa*. Universidad Internacional del Ecuador. DOI: <https://doi.org/10.33890/innova.v1.n2.2016.7>
- Guirao, S. (2015). *Utilidad y tipos de revisión de literatura*. Universidad de Valencia. Recuperado del sitio web: <http://ene-enfermeria.org/ojs/index.php/ENE/article/view/495/guirao>
- Guzmán, A. (2012). Libro electrónico de Virología Médica. Universidad Nacional Autónoma de México. Recuperado del sitio web: [https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/virologia\\_medica.pdf](https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/virologia_medica.pdf)
- Hemmer, C.; Löbermann, M.; Reisinger, E. (2021). *COVID-19: epidemiology and mutations: An update*. National Library of Medicine. DOI: 10.1007/s00117-021-00909-0
- Hernández, R.; Fernández, C.; Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. McGraw Hill: sexta edición.
- Heyvaert, M.; Hannes, K. y Onghena, P. (2017). *Using Mixed Methods Research Synthesis for Literature Reviews*. SAGE Publications. <https://dx.doi.org/10.4135/9781506333243>
- Hinojosa, R.; Carhuas, L.; Hinojosa, L.; Mendoza, J.; Rodríguez, T.; Pineda, N.; Tomaylla, S. (2020). *Coronavirus: Una extensa familia de virus*. Revista Ciencia Nor@ndina. <https://doi.org/10.37518/2663-6360X2020v3n1p68>
- Hofmann, H.; Pöhlmann, S. (2004). *Cellular entry of the SARS coronavirus*. National Library of Medicine. DOI: 10.1016/j.tim.2004.08.008
- Hsin, W.; Ying, N.; Yu, C.; Fang, C.; Wei, P. (2020). *The Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Taiwan: An Online Survey on Worry and Anxiety and Associated Factors*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph17217974>

- Huguet, G. (2020). *Grandes Pandemias de la Historia*. National Geographic. Recuperado del Sitio Web: [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/grandes-pandemias-historia\\_15178/3](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/grandes-pandemias-historia_15178/3)
- Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. (2020). *Análisis genómico de secuencias del virus SARS-CoV-2 de casos costarricenses, marzo 2020 – enero 2021*. Recuperado del sitio web: [Actualizacion\\_vigilancia\\_genomica\\_SARS-CoV-2\\_Enero21.pdf](#) (inciensa.sa.cr)
- Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. (2020). *Inciensa identifica variante Delta del SARS-CoV-2 en el país*. Recuperado del sitio web: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/746-noticias-2021/2140-inciensa-identifica-variante-delta-del-sars-cov-2-en-el-pais>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2020). *Definición de variantes*. Recuperado del sitio web: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/variante>
- Jaroszewski, L.; Iyer, M.; Alisoltani, A.; Sedova, M.; Godzik, A. (2021). *The interplay of SARS-CoV-2 evolution and constraints imposed by the structure and functionality of its proteins*. Medline. Doi:10.1371/journal.pcbi.1009147
- Lauring, A.; Hodcroft, E. (2021). *Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean?*. National Library of Medicine. DOI: 10.1001/jama.2020.27124
- León, F. (2012). *Manual de Antivirales (Revisión Sistemática)*. Universidad Francisco Marroquín. Recuperado del sitio web: [https://medicina.ufm.edu/wp-content/uploads/2017/03/MANUAL\\_DE\\_ANTIVIRALES\\_SIN\\_HIV.pdf](https://medicina.ufm.edu/wp-content/uploads/2017/03/MANUAL_DE_ANTIVIRALES_SIN_HIV.pdf)
- Li, S.; Li, L.; Wang, H.; Yin, J.; Ren, Y. et al, (2003). *The epitope study on the SARS-CoV nucleocapsid protein*. National Library of Medicine. DOI: 10.1016/s1672-0229(03)01025-8
- Lo, A.; Tang, N.; Fai, K. (2006). *How the SARS coronavirus causes disease: host or organism?*. National Library of Medicine. DOI: 10.1002/path.1897
- Mackay, R.; León, B; Bedor, D. (2020). *El contexto de la economía mundial ante el COVID 19 y sus posibles efectos*. Revista Polo del Conocimiento. Doi: 10.23857/pc.v5i9.1676

- Madrigal, J.; Quesada, M.; García, M.; Solano, A. (2020). *SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID-19*. Revista Médica de Costa Rica. Recuperado del sitio web: SARS COV 2 revista Médica de CR.pdf
- Madrigal, J.; Quesada, M.; García, M.; Solano, A. (2020). *SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID-19*. Revista Médica de Costa Rica. Recuperado del sitio web: SARS COV 2 revista Médica de CR.pdf
- Malik, Y. (2020). *Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2*. Medline. Recuperado del sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342926/>
- Medeiros, A.; Daponte, A.; Moreira, D.; García, E.; Kalache, A. (2021). Letalidad de la COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico. Elsevier: España. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.001>
- Molina, J. (2021). *Costa Rica posee una variante casi exclusiva del SARS CoV-2 que aumenta su presencia en el país*. Universidad de Costa Rica.
- Molina, J.; Cordero, E.; Godínez, A.; Calderón, M.; Brenes, H.; Soto, C.; Pérez, C.; Drexler, F.; Moreira, A.; Corrales, E.; Duarte, M. (2021). *SARS-CoV-2 genomic surveillance in Costa Rica: Evidence of a divergent population and an increased detection of a spike T1117I mutation*. Infection, Genetics and Evolution: Volume 92. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104872>.
- Moneriz, C.; Castro, C. (2020). Fármacos prometedores y potenciales para el tratamiento de COVID-19. Universidad de Cartagena: Colombia. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300205>
- Monroy, J.; Torres, O. (2020). *Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso. ¿Qué esperar del SARS-CoV-2?*. Biomédica. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5682>
- Munnink, B.; Sikkema, R.; Nieuwenhuijse, D.; Molenaar, R.; Munger, E.; Molenkamp, R.; Spek, A.; Tolsma, P.; Rietveld, A.; Brouwer, M.; Bouwmeester, N.; Harders, F.; Hakze, R.; Wegdam, M.; Bouwstra, R.; Geurtsvan, C.; Eijk, A.; Velkers, F.; Smit, L.; Stegeman, A.; Poel, W.; Koopmans, M. (2021). *Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans*. Science: Vol. 371, Issue 6525, pp. 172-177. doi: 10.1126/science.abe5901

- Natural Human Genome. (2020). *Tipos de Virus*. Research Institute. Recuperado del sitio web: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Virus>
- Negroni, M.; González, I. (2017). *Virus: Generalidades*. Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires. ISBN: 978-95006-15846
- Oliva, J. (2020). SARS-CoV-2: origin, structure, replication and pathogenesis. El Salvador. Recuperado del sitio web: SAR-CoV 2 origen, estructura, pdf
- Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. Recuperado del sitio web: <https://www.paho.org/es/file/92055/download?token=3nPUqnh4>
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). Módulo de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE). Recuperado del sitio web: <https://www.paho.org/col/dmdocuments/MOPECE2.pdf>
- Oryan, M.; Farfán, M. (2014). *Impacto de la investigación infectológica en la salud y el bienestar del ser humano*. Revista Médica Clínica Las Condes. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70054-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70054-9)
- Ottonelli, F. (2016). *Expresión del dominio antigénico mínimo del ORF2 de HEV en un sistema de VLP basado en la proteína Z del virus Junín y caracterización preliminar*. Universidad de la República: Uruguay. Recuperado del sitio web: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/8364>
- Peña, C.; Faúndes, N.; (2019). *Introducción a la Virología I*. Laboratorio de Virología: Universidad de Valparaíso. DOI: 10.22370/bolmicol.2018.33.2.1387
- Peña, L. (2015). La revisión bibliográfica. Facultad de Psicología. Recuperado del sitio web: [https://www.javeriana.edu.co/prin/sites/default/files/La\\_revision\\_bibliografica.mayo\\_.2010.pdf](https://www.javeriana.edu.co/prin/sites/default/files/La_revision_bibliografica.mayo_.2010.pdf)
- Perlman, S.; Anderson, L. (2007). *Coronaviridae*. Fields Virology. 5th ed.
- Pizarro, R. (2021). *Un paso más allá de la Covid-19*. El trimestre Económico: México. <https://doi.org/10.20430/ete.v87i348.1174>
- Raskin, S. (2020). *Genetics of COVID-19*. National Library of Medicine. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.09.002
- Rastogi, M.; Pandey, N.; Shukla, A.; Singh, S. (2020). *SARS coronavirus 2: from genome to infectome*. National Library of Medicine. DOI: 10.1186/s12931-020-01581-z

- Riedel, S.; Morse, S.; Mietzner, T.; Miller, S. (2020). *Microbiología médica*. Mc Graw-Hill. 28e.
- Risso, J. (2019). *Regulación de la tasa de mutación en virus de DNA*. Universidad de Valencia: departamento de genética. Recuperado del sitio web: [https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/71833/tesis\\_JenniferRisso.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/71833/tesis_JenniferRisso.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Roberti, G. (2009). *Virus y bacteriófagos*. Santa Fe, Argentina, Argentina: El Cid Editor | apuntes. Recuperado de <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/28171?page=5>.
- Rosselli, D. (2020). *Epidemiología de las pandemias*. Revista Médica. Recuperado del sitio web: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1511/1907>
- Rosario, B.; Fernández, J.; Fiallo, E. (2003). *Origen y evolución de virus con especial referencia a los virus ARN*. Revista Biología, 17(2), 72–79.
- Ryan, K.; Ray, G. (2010). *Sherris Microbiología Médica*. Mac Graw Hill. México. ISBN: 978-607-15-0554-5
- Safrin S (2013). *Fármacos antivirales*. Katzung B.G., & Masters S.B., & Trevor A.J.(Eds.), Farmacología básica y clínica, 12e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1499&sectionid=98758237>
- Sandelowski, M.; Voils, C. y Barroso, J. (2006). *Defining and Designing Mixed Research Synthesis Studies*. Research in the Schools.
- Santacroce, L.; Charitos, I.; Carretta, D.; De Nitto, E.; Lovero, R. (2021). *The human coronaviruses (HCoVs) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection*. National Library of Medicine. DOI: 10.1007/s00109-020-02012-8
- Saraiva, L.; Timmers, M.; Vasconcellos, J.; Gay, R.; Ruggiero, J.; Mattos, E. et al (2021). *SARS-CoV-2 mutations in Brazil: from genomics to putative clinical conditions*. Medline. Doi:10.1038/s41598-021-91585-6
- Satija, N.; Lal, S. (2007). *The molecular biology of SARS coronavirus*. National Library of Medicine. DOI: 10.1196/annals.1408.002
- Segura, S. (2020). *El papel del farmacéutico*. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. Recuperado del Sitio web: El papel del farmacéutico ante el COVID- 19 (fip.org)
- Sherris, K. (2021). *Microbiología médica*. Mc Graw-Hill. 7e.

- Solano, A.; Solano A.; Gamboa, C. (2021). *SARS-CoV-2: la nueva pandemia*. Revista Médica Sinergia: Costa Rica. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i7.538>
- Soto, A. (2019). *El rol de la Investigación clínica frente a la epidemia del COVID-19 en el Perú*. Revista Perú Medicina Interna. Doi: <https://doi.org/10.36393/spmi.v33i1.505>
- Tan, Y.; Gee, S.; Hong, W. (2005). *Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome*. National Libery of Medicine. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2004.10.001>
- Thi, T.; Pathirana, P.; Nguyen, T.; Hung, Q.; Bhatti, A. et al (2021). *Genomic mutations and changes in protein secondary structure and solvent accessibility of SARS-CoV-2 (COVID-19 virus)*. Medline. DOI: 10.1038/s41598-021-83105-3
- Torres, C.; Torrell, S. (2020). Análisis bibliométrico de la producción científica latinoamericana y del Caribe sobre COVID-19 en PUBMED. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud. Recuperado del sitio web: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2307-21132020000300008&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2307-21132020000300008&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Vega, G.; Ávila, J.; Vega, A.; Camacho, N.; Amador, J. (2014). *Paradigmas en la investigación. Enfoque cuantitativo y cualitativo*. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro: México.
- Vicenzi, E.; Canducci, F.; Pinna, D.; Mancini, N.; Carletti, S. et al. (2004). *Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1*. National Libery of Medicine. DOI: 10.3201/eid1003.030683
- Villegas, I.; Villalba, A.; Lopez, A. (2020). Analysis of information on COVID-19 on websites of public health Organizations. Revista Española de Comunicación en Salud. doi: <https://doi.org/10.20318/recs.2020.5437>
- Vivas, R.; Ruiz, J.; Caraballo, R. (2009). *Estudio teórico del virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) a través del uso de métodos de acoplamiento molecular*. Revista Colombiana de Química, Volumen 38.
- V'kovski, P.; Kratzel, A.; Steiner, S.; Stalder, H.; Thiel, V. (2020). *Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2*. National Libery of Medicine. DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6

- Wang, J.; Ji, J.; Ye, J.; Zhao, X.; Wen, J.; Li, W et al (2003). The structure analysis and antigenicity study of the N protein of SARS-CoV. National Libery of Medicine. DOI: 10.1016/s1672-0229(03)01018-0
- Wang, L.; Xiang, Y. (2020). *Spike Glycoprotein-Mediated Entry of SARS Coronaviruses*. Medline. DOI: 10.3390/v12111289
- Wang, P.; Nair, M.; Lui, L.; Iketani, S.; Luo, Y.; Guo, Y.; Wang, M.; Yu, J.; Zhang, B.; Kwong, P.; Graham, B.; Mascola, J.; Chang, J.; Yin, M.; Sobieszczyk, M.; Kyratsous, C.; Shapiro, L.; Sheng, Z.; Huang, Y.; Ho, D. (2021). *Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7*. BioRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>
- World Health Organization. (2003). Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome. Recuperado del sitio web: <https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome/technical-guidance/case-management-infection-prevention-and-control/preliminary-clinical-description-of-severe-acute-respiratory-syndrome>.
- World Health Organization. (2021). *WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part*. Recuperado del sitio web: [Final-joint-report\\_origins-studies-6-April-201.pdf](#)
- Xiang, D.; Sing, T.; Long, K.; Shukla, A.; Hilgenfeld, R. (2014). *Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses*. National Libery of Medicine. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.06.013
- Zeng, W.; Lui, G.; Ma, H.; Zhao, D.; Yang, Y. et al. (2020). *Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein*. National Libery of Medicine. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.136

## ANEXOS

Tabla 16. Artículos seleccionados de la base de datos PubMed

	<b>Título del artículo</b>	<b>Palabras clave</b>	<b>Resultados por búsqueda</b>
1	The SARS coronavirus nucleocapsid protein--forms and functions	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
2	An overall picture of SARS coronavirus (SARS-CoV) genome-encoded major proteins: structures, functions and drug development.	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
3	Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants.	Variants and SARS CoV-2	3,671
4	The D614G mutations in the SARS-CoV-2 spike protein: Implications for viral infectivity, disease severity and vaccine design.	Variants and SARS CoV-2	3,671
5	COVID-19: epidemiology and mutations: An update.	Variants and SARS CoV-2	3,671
6	Cellular entry of the SARS coronavirus.	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
7	Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean?.	Variants and SARS CoV-2	3,671
8	The epitope study on the SARS-CoV nucleocapsid protein.	Protein and SARS CoV-2	21,681
9	How the SARS coronavirus causes disease: host or organism?.	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
10	Genetics of COVID-19.	Genomic and SARS CoV-2	5,959
11	SARS coronavirus 2: from genome to infectome.	Variants and SARS CoV-2	3,671
12	The human coronaviruses (HCoVs) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection.	Genomic and SARS CoV-2	5,959
13	The molecular biology of SARS coronavirus.	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
14	Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome.	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
15	Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1.	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
16	Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2.	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981
17	The structure analysis and antigenicity study of the N protein of SARS-CoV.	Protein and SARS CoV-2	21,681
18	Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses.	Protein and SARS CoV-2	21,681
19	Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein.	Protein and SARS CoV-2	21,681

Fuente: elaboración propia, 2021

Tabla 17. Artículos seleccionados de la base de datos Medline

	<b>Título del artículo</b>	<b>Palabras clave</b>	<b>Resultados por búsqueda</b>
1	Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator.	Genomic and SARS CoV-2	433
2	Phylogenomics Analysis of SARS-CoV2 Genomes Reveals Distinct Selection Pressure on Different Viral Strains.	Evolution and SARS CoV-2	343
3	The interplay of SARS-CoV-2 evolution and constraints imposed by the structure and functionality of its proteins.	Evolution and SARS CoV-2	343
4	Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2.	Genomic and SARS CoV-2	433
5	SARS-CoV-2 mutations in Brazil: from genomics to putative clinical conditions.	Genomic and SARS CoV-2	433
6	Genomic mutations and changes in protein secondary structure and solvent accessibility of SARS-CoV-2 (COVID-19 virus).	Genomic and SARS CoV-2	433
7	Spike Glycoprotein-Mediated Entry of SARS Coronaviruses.	SARS CoV and SARS CoV2	501

Fuente: elaboración propia, 2021

Tabla 18. Artículos descartados de la base de datos PubMed

	<b>Título del artículo</b>	<b>Palabras clave</b>	<b>Resultados por búsqueda</b>	<b>Motivo de descarte</b>
1	Comparative analysis of non structural protein 1 of SARS-CoV2 with SARS-CoV1 and MERS-CoV: An in silico study	SARS CoV-1 and SARS CoV-2	19,86	Habla del MERS-CoV
2	Genomic analysis and comparative multiple sequences of SARS-CoV2	Genomic and SARS CoV-2	5,959	Contenido no funcional
3	SARS-CoV-2 variants evolved during the early stage of the pandemic and effects of mutations on adaptation in Wuhan populations	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
4	Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19)	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
5	SARS-Cov-2 ORF3a: Mutability and function	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
6	Genetic variants and source of introduction of SARS-CoV-2 in South America	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
7	Variation and multilevel selection of SARS-CoV-2	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
8	Dynamic tracking of variant frequencies depicts the evolution of mutation sites amongst SARS-CoV-2 genomes from India	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
9	Evolving biothreat of variant SARS-CoV-2 - molecular properties, virulence and epidemiology	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
10	Molecular Characterization of SARS-CoV-2	Variants and SARS CoV-2	3,671	No tiene acceso gratuito
11	Understanding Individual SARS-CoV-2 Proteins for Targeted Drug Development against COVID-19	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
12	Essential functional molecules associated with SARS-CoV-2 infection: Potential therapeutic targets for COVID-19	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
13	Overview of Targets and Potential Drugs of SARS-CoV-2 According to the Viral Replication	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
14	Current status of antivirals and druggable targets of SARS CoV-2 and other human pathogenic coronaviruses	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional

15	Identification of a High-Frequency Intra-host SARS-CoV-2 Spike Variant with Enhanced Cytopathic and Fusogenic Effects	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
16	SARS-CoV-2 variants and the so-called resistance to vaccines	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
17	Genomic characterization and evolution of SARS-CoV-2 of a Canadian population	Variants and SARS CoV-2	3,671	Contenido no funcional
18	Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
19	Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor	Protein and SARS CoV-2	21,681	Acceso no gratuito
20	A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
21	The nsp9 replicase protein of SARS-coronavirus, structure and functional insights	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
22	The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
23	Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
24	Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
25	G0/G1 arrest and apoptosis induced by SARS-CoV 3b protein in transfected cells	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
26	The M protein of SARS-CoV: basic structural and immunological properties	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
27	An overall picture of SARS coronavirus (SARS-CoV) genome-encoded major proteins: structures, functions and drug development	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
28	ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor	Protein and SARS CoV-2	21,681	No tiene acceso gratuito
29	Design and biological activities of novel inhibitory peptides for SARS-CoV spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction	Protein and SARS CoV-2	21,681	Tema fuera de los objetivos

30	Characterization of protein-protein interactions between the nucleocapsid protein and membrane protein of the SARS coronavirus	Protein and SARS CoV-2	21,681	Tema fuera de los objetivos
31	The E protein is a multifunctional membrane protein of SARS-CoV	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
32	Expression, purification and identification of recombinant SARS coronavirus membrane protein	Protein and SARS CoV-2	21,681	Artículo en japonés
33	Molecular cloning, expression, and purification of SARS-CoV nsp13	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
34	The SARS-CoV S glycoprotein: expression and functional characterization	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
35	Expression and purification of SARS coronavirus membrane protein	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
36	The SARS-CoV S glycoprotein	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
37	Putative hAPN receptor binding sites in SARS_CoV spike protein	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
38	Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor	Protein and SARS CoV-2	21,681	No tiene acceso gratuito
39	Phylogenomics and bioinformatics of SARS-CoV	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
40	The biological characteristics of SARS virus and its related coronaviruses	Protein and SARS CoV-2	21,681	Artículo en Japones
41	The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus	Protein and SARS CoV-2	21,681	No tiene acceso gratuito
42	The biological characteristics of SARS virus and its related coronaviruses	Protein and SARS CoV-2	21,681	Artículo en japonés
43	Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
44	Structural genomics of the SARS coronavirus: cloning, expression, crystallization and preliminary crystallographic study of the Nsp9 protein	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional

45	Insights from the association of SARS-CoV S-protein with its receptor, ACE2	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido no funcional
46	Properties of isonucleotide-incorporated oligodeoxynucleotides and inhibition of the expression of spike protein of SARS-CoV	Protein and SARS CoV-2	21,681	Tema fuera de los objetivos
47	Genetic variation analysis of SARS coronavirus	SARS CoV-1	21,497	Contenido no funcional
48	Viral evolution and the emergence of SARS coronavirus	Protein and SARS CoV-2	21,681	No tiene acceso gratuito
49	The relationship of severe acute respiratory syndrome coronavirus with avian and other coronaviruses	SARS CoV-1	21,497	No tiene texto completo
50	Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Contenido no funcional
51	Evolution and variation of the SARS-CoV genome	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Tema fuera de los objetivos
52	SARS: understanding the virus and development of rational therapy	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No habla de las características del virus, solo compara con otros tipos de coronavirus
53	SARS: understanding the virus and development of rational therapy	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No tiene acceso gratuito
54	The SARS-CoV S glycoprotein	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No tenía la información requerida para SARS Cov-1
55	SARS coronavirus	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No tiene acceso gratuito
56	The molecular biology of SARS coronavirus	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Idioma japonés
57	Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No tiene acceso gratuito
58	Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Contenido no funcional
59	Programmed ribosomal frameshifting in decoding the SARS-CoV genome	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Datos desactualizados
60	SARS--beginning to understand a new virus	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Contenido no funcional
61	Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No tiene acceso gratuito
62	The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No tiene acceso gratuito

63	SARS: clinical virology and pathogenesis	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Sontenido no funcional
64	SARS-CoV: 1. The virus	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Idioma Francés
65	History and recent advances in coronavirus discovery	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	Contenido no funcional
66	Epidemiology. Modeling the SARS epidemic	Coronavirus-SARS Cov 1	17,981	No tiene acceso gratuito
67	The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2	Protein and SARS CoV-2	21,681	Contenido muy clínico del COVID

Fuente: elaboración propia, 2021

Tabla 19. Artículos descartados de la base de datos Medline

	<b>Título del artículo</b>	<b>Palabras clave</b>	<b>Resultados por búsqueda</b>	<b>Motivo de descarte</b>
1	Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants Circulating in the United States, December 2020-May 2021.	Genomic and SARS CoV-2	433	Contenido no funcional
2	Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in the UAE reveals novel virus mutation, patterns of co-infection and tissue specific host immune response.	Genomic and SARS CoV-2	433	Contenido no funcional
3	Early Transmission Dynamics, Spread, and Genomic Characterization of SARS-CoV-2 in Panama.	Genomic and SARS CoV-2	433	Contenido no funcional
4	Genomic and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 in Africa.	Genomic and SARS CoV-2	433	Contenido no funcional
5	Genomic variation and epidemiology of SARS-CoV-2 importation and early circulation in Israel.	Genomic and SARS CoV-2	433	Contenido no funcional
6	Genomic recombination events may reveal the evolution of coronavirus and the origin of SARS-CoV-2.	Genomic and SARS CoV-2	433	Contenido no funcional
7	Molecular epidemiology of SARS-CoV-2 in Cyprus.	Genomic and SARS CoV-2	433	Contenido no funcional
8	Relevant SARS-CoV-2 Genome Variation through Six Months of Worldwide Monitoring.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
9	Generation of restriction endonucleases barcode map to trace SARS-CoV-2 origin and evolution.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
10	Phylogenetic classification of the whole-genome sequences of SARS-CoV-2 from India & evolutionary trends.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
11	A Comprehensive Molecular Epidemiological Analysis of SARS-CoV-2 Infection in Cyprus from April 2020 to January 2021: Evidence of a Highly Polyphyletic and Evolving Epidemic.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
12	Phylogenetic supertree reveals detailed evolution of SARS-CoV-2.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
13	Stability of SARS-CoV-2 phylogenies.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional

14	Whole Genome Sequencing and Phylogenetic Analysis of SARS-CoV-2 strains in Turkey.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
15	Genomic Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Colombia.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
16	SARS-CoV-2: An Overview of Virus Genetics, Transmission, and Immunopathogenesis.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
17	Human cell-dependent, directional, time-dependent changes in the mono- and oligonucleotide compositions of SARS-CoV-2 genomes.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
18	Genetic Variation and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
19	Evolution of SARS-CoV-2 Envelope, Membrane, Nucleocapsid, and Spike Structural Proteins from the Beginning of the Pandemic to September 2020: A Global and Regional Approach by Epidemiological Week	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido desactualizado
20	The Spike of Concern-The Novel Variants of SARS-CoV-2.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido repetitivo
21	Genomic recombination events may reveal the evolution of coronavirus and the origin of SARS-CoV-2.	Evolution and SARS CoV-2	343	Contenido no funcional
22	Comparative genetic analyses of Korean bat coronaviruses with SARS-CoV and the newly emerged SARS-CoV-2.	Coronavirus and SARS CoV	1,261	Contenido no funcional
23	Two-way antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and group 1 animal CoVs is mediated through an antigenic site in the N-terminal region of the SARS-CoV nucleoprotein.	Coronavirus and SARS CoV	1,261	Contenido fuera de los objetivos
24	Prediction of proteinase cleavage sites in polyproteins of coronaviruses and its applications in analyzing SARS-CoV genomes.	Coronavirus and SARS CoV	1,261	Contenido fuera de los objetivos
25	Differential Tropism of SARS-CoV and SARS-CoV-2 in Bat Cells.	SARS CoV and SARS CoV2	501	Contenido no funcional

26	Mutants of human ACE2 differentially promote SARS-CoV and SARS-CoV-2 spike mediated infection.	SARS CoV and SARS CoV2	501	Contenido no funcional
27	A natural mutation between SARS-CoV-2 and SARS-CoV determines neutralization by a cross-reactive antibody.	SARS CoV and SARS CoV2	501	Contenido no funcional
28	Generation of restriction endonucleases barcode map to trace SARS-CoV-2 origin and evolution.	SARS CoV and SARS CoV2	501	Contenido no funcional

Fuente: elaboración propia, 2021