

SEBBM DIVULGACIÓN

ACTUALIDAD CIENTÍFICA

ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR AL NUEVO CORONAVIRUS SARS-CoV-2

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ACTU.2020.03.1



Isabel Sola, Sonia Zúñiga y Luis Enjuanes
Centro Nacional de Biotecnología (CNB)-CSIC, Madrid

La década de 2020 ha empezado con una epidemia causada por un nuevo coronavirus, nombrado SARS-CoV-2. Desde los primeros casos de infección en humanos, a principios de diciembre de 2019 en Wuhan (Hubei, China), hasta ahora (4 Marzo 2020), se han confirmado más de 93.000 infecciones y 3.200 muertes, mayoritariamente en China. Las medidas extraordinarias adoptadas en China han conseguido reducir dramáticamente el número de nuevos casos en este país, confirmando que las estrategias de contención y aislamiento son eficaces para limitar el avance de la epidemia. Sin embargo, el virus ha cruzado las fronteras de más de 80 países en un mundo profundamente interconectado, demostrando una eficiente transmisibilidad. A principios de marzo, los casos fuera de China son ya más del 14%, debido fundamentalmente a la expansión en Corea del Sur, Italia e Irán, lo que significa que todos los países debemos mantener la vigilancia para contener la transmisión del virus.

Los coronavirus (CoVs) son virus emergentes y tienen un origen zoonótico, es decir, aparecen en la población humana de forma inesperada desde reservorios animales. Los murciélagos, mamíferos voladores distribuidos por todo el mundo, son el principal reservorio natural de los CoVs, aunque es frecuente que en la transmisión a humanos intervengan otros animales que actúan como hospedadores intermedios. Actualmente se conocen siete CoVs humanos, cuatro de ellos (HCoV-OC43, -229E, -NL63 y -HKU1) causan infecciones respiratorias leves, como los resfriados comunes de invierno. Los otros tres (SARS-CoV-2002, MERS-CoV y SARS-CoV-2-2019) son responsables de infecciones respiratorias que pueden ser graves e incluso mortales. El virus SARS-CoV-2002 apareció en China en 2002, infectó 8000 personas en todo el mundo y causó la muerte de 800. En 2012, el MERS-CoV emergió en Arabia Saudí y desde entonces ha infectado 2500 personas y ha causado la muerte de más de 850. Con la información disponible hasta ahora, el SARS-CoV-2-2019 causa síntomas leves en el 80% de las personas infectadas y más severos en el 20%, incluyendo neumonías que terminan siendo mortales en el 2-3% de los infectados, mayoritariamente personas de más de 60 años y con patologías previas (diabetes, enfermedad cardíaca). Aunque las cifras de mortalidad son inferiores a las de SARS-CoV (10%) y MERS-CoV (35%), el SARS-CoV-2-2019 ha mostrado una mayor transmisibilidad de persona a persona y, lo que resulta más preocupante, parece capaz de transmitirse desde personas prácticamente asintomáticas, lo que dificulta la vigilancia epidemiológica. Se ha observado también que personas

que se habían recuperado de la enfermedad volvían a dar resultado positivo en las pruebas diagnósticas, lo que sugiere que el virus podría persistir en distintas secreciones corporales durante cierto tiempo. Estas singularidades del SARS-CoV-2 nos recuerdan que estamos ante un virus nuevo que debemos empezar a investigar para conocer su comportamiento y sus mecanismos de patogénesis.

En general, las estrategias terapéuticas frente a infecciones virales incluyen antivirales, inmunoterapia con anticuerpos y vacunas. En una epidemia causada por un virus emergente, se impone la urgencia por disponer lo antes posible de alguna de ellas. No existen antivirales específicos frente al SARS-CoV-2-2019 para administrar como terapia a la población infectada, pero se están ensayando algunos de más amplio espectro que ya habían mostrado efectividad frente a otros virus RNA como el VIH o el virus Ebola. Actualmente hay más de 80 ensayos clínicos de antivirales en curso. Uno de los más avanzados y prometedores es el remdesivir, un análogo de nucleótido que inhibe la replicación del RNA viral. Recientemente se había mostrado que este compuesto era eficaz frente a los CoVs humanos SARS-CoV y MERS-CoV en modelos animales de ratón y en primates no humanos. Además, era seguro en humanos, en ensayos clínicos de Fase I, lo que ha permitido comenzar los ensayos de Fase III en pacientes de SARS-CoV-2 para evaluar su eficacia. Los anticuerpos neutralizantes del virus, bien obtenidos del plasma de pacientes recuperados de la infección o recombinantes, podrían utilizarse de forma profiláctica o terapéutica para proteger pasivamente a personas cuya respuesta inmune es deficiente. La disponibilidad de anticuerpos de donantes recuperados es limitada, y su coste es elevado, por lo que el desarrollo de anticuerpos monoclonales recombinantes sería una alternativa interesante.

Las vacunas representan la mejor opción preventiva por su relación entre efectividad y coste. No hay todavía vacunas aprobadas frente al nuevo coronavirus, pero el conocimiento y la experiencia adquiridos con otros CoVs muy relacionados será de gran ayuda en el diseño de una vacuna segura y eficaz frente a SARS-CoV-2. Las vacunas más sencillas, conocidas como subunidad, consisten en una única proteína del virus expresada por distintas estrategias de ingeniería genética. Su desarrollo es rápido, son seguras, porque no incluyen virus infeccioso ni inactivado, pero suelen inducir una respuesta inmune limitada y poco duradera. Además, se han descrito

algunos efectos adversos en animales de experimentación vacunados cuando se exponen a la infección por el virus virulento. Se han iniciado diversos ensayos clínicos en humanos con vacunas que expresan de distintas formas (RNA mensajero, otros vectores virales...) la proteína de la espícula (S) del virus SARS-CoV-2. Sus resultados se conocerán en unos meses, porque es necesario evaluar su inmunogenicidad, eficacia en protección y su seguridad (toxicidad, efectos secundarios) primero en modelos animales y después en humanos. En nuestro laboratorio de coronavirus del CNB-CSIC, utilizando técnicas de ingeniería genética que nos permiten manipular a voluntad el genoma del virus, trabajamos en el desarrollo de una nueva generación de vacunas seguras y eficaces frente a SARS-CoV-2. Son seguras porque no incluyen virus infectivos, sino genomas incompletos con capacidad para replicarse (replicones RNA), pero no para propagarse de una célula a otra, por lo que se comportan como vectores auto-extinguibles. Además, para aumentar su seguridad hemos eliminado algunos genes del replicón reponsables de su virulencia, por lo que es improbable que causen efectos secundarios no deseables a personas. Estos replicones son eficaces porque al replicarse multiplican la dosis de varias proteínas virales que inducen una respuesta inmune que protege completamente frente a la infección. Por otra parte, estos replicones se pueden modificar genéticamente a medida, para mejorar su seguridad y eficacia. Por ejemplo, para mejorar su efectividad en personas mayores, las más vulnerables a la infección, se pueden añadir genes que codifican moléculas inmunomoduladoras, como microRNAs, que potencian la respuesta inmune.

Referencias:

<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

https://drive.google.com/file/d/1CbsG_zfvOmTWK8rCzr7XM2vSfSV7MpUM/view

<https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>

<https://www.nature.com/articles/d41586-020-00444-3>

<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses-therapeutics-vaccines>

Biografías

Isabel Sola, Sonia Zúñiga y Luis Enjuanes son investigadores del laboratorio de Coronavirus del CNB-CSIC. Su grupo ha hecho contribuciones relevantes al conocimiento de los mecanismos de replicación y transcripción de coronavirus, así como la interacción virus-hospedador y patogénesis. El grupo de Coronavirus desarrolló el primer sistema de genética reversa de Coronavirus en el año 2000, que permite modificar genéticamente el genoma viral para identificar genes de virulencia. Esta información se aplica al desarrollo de candidatos a vacunas y a la identificación de dianas terapéuticas para antivirales.

El Dr. Luis Enjuanes es Profesor de Investigación del CSIC y director del Laboratorio de Coronavirus del CNB-CSIC. Lleva más de 40 años trabajando en el campo de la virología, incluidos 35 años en coronavirus. Es profesor de virología en la Universidad de

Madrid y el Instituto Pasteur de París. Ha sido nombrado "Virólogo Senior Distinguido" por la Sociedad Española de Virología y es miembro de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, y miembro de la Academia Americana de Microbiología.

La Dra. Isabel Sola es científico titular del CSIC y co-directora del Laboratorio de Coronavirus del CNB-CSIC. Tiene 25 años de experiencia en el campo de la virología, trabajando en los mecanismos moleculares de la transcripción y la virulencia de coronavirus, en particular la contribución de pequeños RNAs no codificantes virales y celulares como reguladores de la respuesta inmune innata. Es profesora de Virología en el máster de Virología UCM-SEV.

La Dra. Sonia Zúñiga es investigadora en el Laboratorio de Coronavirus del CNB-CSIC. Lleva 20 años trabajando en el campo de los coronavirus, estudiando el papel de las proteínas de coronavirus en la transcripción y el antagonismo de la respuesta inmune innata. Participó en el desarrollo de vectores derivados de coronavirus como candidatos a vacuna. Es profesora de virología en el máster de Virología UCM-SEV y en los másters de Microbiología y Biotecnología de la UAM.

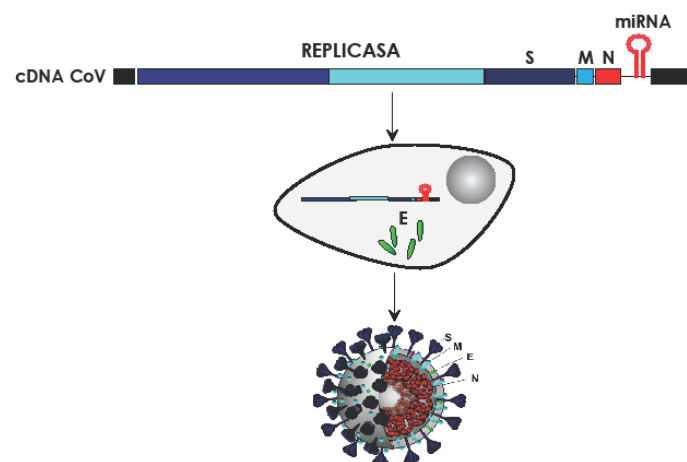


Figura. Generación de replicones RNA candidatos a vacuna por ingeniería genética. Utilizando técnicas de ingeniería genética, se construyen cDNAs que codifican genomas defectivos de coronavirus. Estos genomas incluyen el gen de la replicasa y algunos genes que forman parte de la partícula viral (S, M y N), pero carecen de la proteína de la envuelta (E), esencial para la propagación de célula a célula. El cDNA se transfecta en células que lo transcriben a RNA, que se auto-replica y expresa las proteínas virales S, M y N. Los replicones pueden modificarse a medida para expresar moléculas inmunomoduladoras como los miRNAs. Además, las células están modificadas para producir la proteína E, que junto con las copias de RNA y las otras proteínas virales forma partículas infectivas de un solo ciclo, que representan candidatos a vacuna.