

## UN MONARCA DE LAS NEUMONÍAS

### *A monarch of pneumonia*

por JOSÉ MORA PERUJO

GRADUADO EN BIOQUÍMICA POR LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

JOSEMORPER96@GMAIL.COM

Enviado: 24/02/2020

Aceptado: 07/03/2020

La neumonía está definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una infección respiratoria aguda que afecta a los pulmones. La manifestación patológica se debe a que los alvéolos, los sacos donde se da el intercambio respiratorio, se llenan de pus debido a la actuación del sistema inmunológico, lo cual deriva en una respiración dolorosa y absorción limitada de oxígeno. Existen diversos microorganismos que actúan como agentes causales de la enfermedad, que pueden ser virus, bacterias u hongos, y entre los más comunes se pueden destacar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o incluso *Klebsiella pneumoniae* en el caso de bacterias y el paramixovirus llamado virus respiratorio sincitial (VRS) como principal responsable de la neumonía vírica.

Pero, actualmente se han disparado las alarmas por la existencia de un nuevo brote de coronavirus primeramente detectado en Wuhan, una de las ciudades más pobladas de China. La neumonía provocada por este virus ha desembocado en el fallecimiento de 169 personas y con aproximadamente 7 100 casos de personas infectadas, según datos recopilados hasta el día 29 de enero de 2020 (78 000 casos y 2 442 muertes al 23 de febrero de 2020).

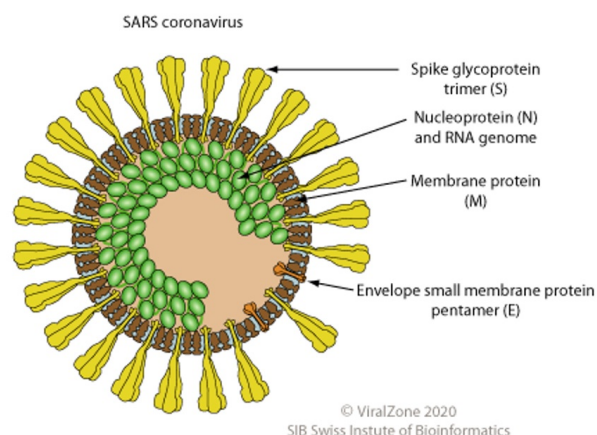
Llegados a este punto viene bien conocer un poco a la familia *Coronaviridae* para saber de qué trata este nuevo individuo de tan «aristocrática» familia.

### La corte real de *Coronaviridae*

La familia de estos virus se denomina así debido a su apariencia bajo microscopía electrónica de transmisión puesto que se puede divisar una partícula redondeada rodeada por pequeñas estructuras que, conjuntamente, parecen recordar la forma de una corona (Figura 1).

Estos virus poseen un genoma ARN monocatenario positivo y no fragmentado, de aproximadamente 27-32 kb, lo que lo convierte en el virus ARN de mayor tamaño. Su organización genómica consta de una caperuza 5' metilada, un segmento de 20 kb que codifica para una ARN polimerasa dependiente de ARN de origen vírico, un fragmento que codifica para proteínas estructurales y, finalmente, una cola de poliadenina en el extremo 3' de la secuencia. En el extremo 5' hay una zona de unos 600-1200 nucleótidos que no se traduce pero que tiene un papel importante en la traducción de los ARN mensajeros, en la virulencia y en la encapsidación, y también hay una zona que no se traduce en el extremo 3' de unos 50-100 nucleótidos necesario para la síntesis de la cadena negativa durante la replicación. Por otra parte, en la zona del extremo 5' que no se traduce hay una zona

de unión al ribosoma y luego, el resto del genoma codifica para una única poliproteína de entre 2 100 a 2 400 aminoácidos<sup>[1]</sup>.



**Figura 1.** Estructura del virión del coronavirus SARS-CoV. Se observa la estructura interna del virión envuelto en una doble membrana con proteínas insertadas en la misma y que le aportan la apariencia de forma de corona. Tomado de Hulo *et al.*<sup>[1]</sup>.

Esta secuencia de ARN se asocia con una proteína, adquiriendo una forma helicoidal para formar el denominado core ribonucleoproteico y, externamente,

este se encuentra envuelto por una bicapa lipídica en la cual hay insertados trímeros de glucoproteínas, que son los principales contribuyentes a la forma de corona que poseen dichos virus.

Cuando el material genético de este virus penetra en la células que van a ser infectadas, en su citoplasma el ARN actúa como ARN mensajero y puede ser traducido directamente por los ribosomas de la célula (esto significa que sea una cadena positiva) y la polimerasa vírica es capaz de replicar el ARN del virus para generar un genoma ARN de doble cadena a partir de la cadena positiva. Este ARN de doble cadena servirá tanto para ser transcrito como para ser replicado y producir nuevas secuencias ARN monocatenarias positivas que pueden ser traducidas de nuevo, por lo que esto desemboca en la síntesis de proteínas estructurales y el consecuente ensamblaje de las proteínas con el ARN y la adquisición de la bicapa lipídica por gemación desde el retículo endoplasmático y/o el aparato de Golgi. Finalmente las partículas víricas (viriones) son liberadas al medio mediante exocitosis<sup>[1]</sup>.

## Cambiando de palacio y expandiendo el reino

Existen algunas enfermedades que pueden transmitirse de animales a humanos, las denominadas zoonosis. En el caso de los virus no es algo fuera de lo común y puede ser la causa de muchas enfermedades víricas emergentes<sup>[2]</sup>.

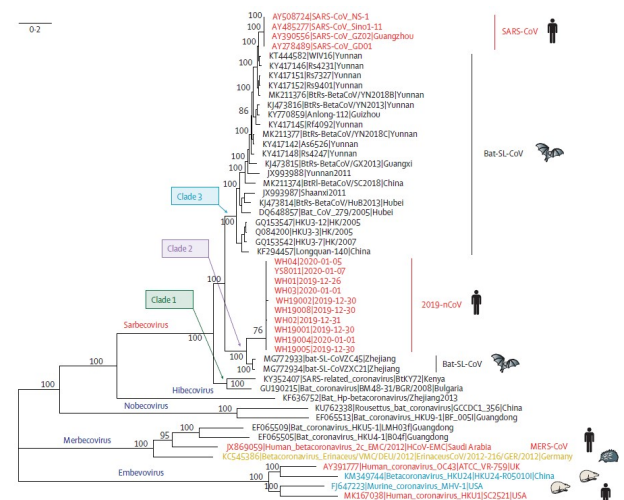
El síndrome respiratorio agudo graves (SARS, por sus siglas en inglés) es un tipo de neumonía viral que cursa con la aparición de fiebre, tos seca e incluso la muerte por fallo respiratorio progresivo debido a daño pulmonar. El primer brote del SARS se originó en la provincia de Guangdong en China en 2003 y la causa fue la aparición de un nuevo coronavirus (SARS-CoV) que fue aislado de la civeta de las palmeras (pequeño mamífero carnívoro relacionado con mangostas) que era considerada un manjar en aquella zona, de modo que se piensa que los humanos se infectaron al criarlas y sacrificarlas, y no tanto por el consumo de carne infectada<sup>[3]</sup>.

Pero, las evidencias parecen esclarecer que tanto los virus que provocan el SARS como el síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS) fueron originados en murciélagos<sup>[3]</sup>. Esta hipótesis podría tomar fuerza teniendo en cuenta que estos mamíferos constituyen el mayor reservorio de alfacoronavirus y betacoronavirus<sup>[4]</sup>.

Hace un mes escaso, unos pacientes fueron diagnosticados de neumonía cuyo origen epidemiológico

parecía ser el mercado de marisco Huanan en Wuhan, donde también se vendían animales tales como conejos y pájaros justo antes del brote. De hecho, existen estudios epidemiológicos que demuestran que 8 de cada 9 pacientes tuvieron relación con el mercado de Huanan<sup>[5]</sup>. A raíz de esto y mediante técnicas de secuenciación masiva se identificó un nuevo virus que infectaba a humanos, el cual se denominó provisionalmente nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV).

Los estudios filogenéticos realizados con genomas de 2019-nCoV aislados de diversos pacientes y virus representativos del género *Betacoronavirus* muestran una estrecha relación entre este nuevo tipo de virus y un par de coronavirus procedentes de murciélagos y, sin embargo, no parece estar tan relacionado con el SARS-CoV ni con el MERS-CoV, como previamente se pensaba (Figura 2). Con este estudio delante de los ojos, puede presentarse la hipótesis de que, previamente al brote de Wuhan, el virus haya estado presente hospedando a murciélagos y que este 2019-nCoV haya sido transmitido a los humanos a través de un animal no identificado que estuviese presente en el mercado Huanan<sup>[5]</sup>.



**Figura 2.** Análisis filogenético de genomas del 2019-nCoV y virus representativos del género *Betacoronavirus*. 2019-nCoV: nuevo coronavirus de 2019. MERS-CoV: síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio. SARS-CoV: síndrome respiratorio agudo graves. Tomado de van Boheemen *et al.*<sup>[5]</sup>.

## Planeando el regicidio

Profundizando en la estructura de los viriones de la familia *Coronaviridae* hay que destacar una parte esencial para que la partícula vírica establezca contacto con las células susceptibles de su ataque. Esta no es otra que el trímero de glucoproteínas antes mencionado, que también es denominada proteína S

(del inglés *spike*), la cual contiene el dominio de unión al receptor (RDB, por *receptor-binding domain*)<sup>[3]</sup>. Concretamente dos de sus aminoácidos, el 479 y 487, son críticos para la transmisión del virus desde civetas a humanos en el caso del SARS-CoV<sup>[6]</sup>.

Actualmente, no existen tratamientos clínicos ni estrategias de prevención frente a ningún coronavirus humanos. Pero, debido a la conservación en cuanto a secuencia del RBD del SARS-CoV y de los coronavirus de murciélago, se está estudiando la posibilidad de crear anticuerpos anti-RBD o vacunas basadas en el RBD para testarlas frente a los distintos tipos de coronavirus<sup>[3]</sup>.

## Referencias

- [1] Hulo C., de Castro E., Masson P. y otros. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res.* 39(Database issue): D576–D582, 2011.
  - [2] Cui, J., Li, F. y Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology.* 17: 181–192, 2019.
  - [3] Cann, A. J. Principles of Molecular Virology. *Principles of Molecular Virology.*, Academic Press, 2012.
  - [4] Woo PC., Lau SK., Lam CS. y otros. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and delta-coronavirus. *J Virol.* 86(7): 3995–4008, 2012.
  - [5] van Boheemen S., de Graaf M., Lauber C. y otros. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.* 3(6): e00473-12, 2012.
  - [6] Li W., Zhang C., Sui J. y otros. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 24(8): 1634–1643, 2005.
- 
-