
PATOGENIA DEL SARS-COV-2

Bautista G, Quispe E, Diaz JL, Espinoza J, Mañaccasa E

Resumen

El nuevo coronavirus que debutó en 2019 más tarde conocido como SARSCoV2 creó una nueva pandemia y hoy se están haciendo esfuerzos para controlarlo. Se está realizando el estudio de la estructura del genoma del virus y su mecanismo patogénico, describiendo primero su estructura para entender su función, relacionado también con su asociación con receptores expresados en los órganos más afectados.

Las relaciones estructurales encontradas en los dominios de unión de SARSCoV2 son consistentes con los dominios de unión de SARSCoV. Hubo diferencias en algunos segmentos de la secuencia, pero esto no pareció cambiar la letalidad del virus.

El uso de técnicas de criogénica ha permitido reconocer las estructuras superficiales de los virus y caracterizar su unión al receptor ACE2. Además, se pueden identificar dianas potencialmente terapéuticas.

Abstract

The new coronavirus that debuted in 2019 later known as SARSCoV2 created a new pandemic and efforts are being made today to control it. The study of the structure of the virus genome and its pathogenic mechanism is being carried out, first describing its structure to understand its function, also related to its association with receptors expressed in the most affected organs.

The structural relationships found in the SARSCoV2 binding domains are consistent with the SARSCoV binding domains. There were differences in some segments of the sequence, but this did not appear to change the lethality of the virus.

The use of cryogenic techniques has made it possible to recognize the surface structures of viruses and to characterize their binding to the ACE2 receptor. In addition, potentially therapeutic targets can be identified

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, que representa una grave amenaza para la salud mundial. Los primeros casos de COVID-19 se reportaron a finales de diciembre de 2019 en Wuhan-China, y tres meses después ya se había propagado por todo el mundo ⁽¹⁾; por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo del presente año ⁽¹⁾. Desde su aparición hasta el momento, las cifras de contagiados a nivel mundial superaron a cualquier otra enfermedad y definitivamente quedará marcada para la historia ⁽²⁾. De estas cifras, el Perú registra un número importante ⁽³⁾, siendo

uno de los países con mayor número de muertes en Sudamérica y el mundo.

El presente trabajo busca profundizar desde el aspecto molecular la patogénesis del COVID-19.

El procedimiento para la recolección de información se realizó con la búsqueda de cada una de ellas hasta el 6 de setiembre en las bases de datos PubMed, Scielo, Google Scholar y LinkSpringer, empleando como criterios publicación en revistas indexadas, que respondan a los objetivos y que tengan información relevante. Se encontraron 10 artículos y se seleccionaron 6, la mayoría de PubMed; solo 4 tuvieron la excepción de ser preprint por la relevancia de su información.

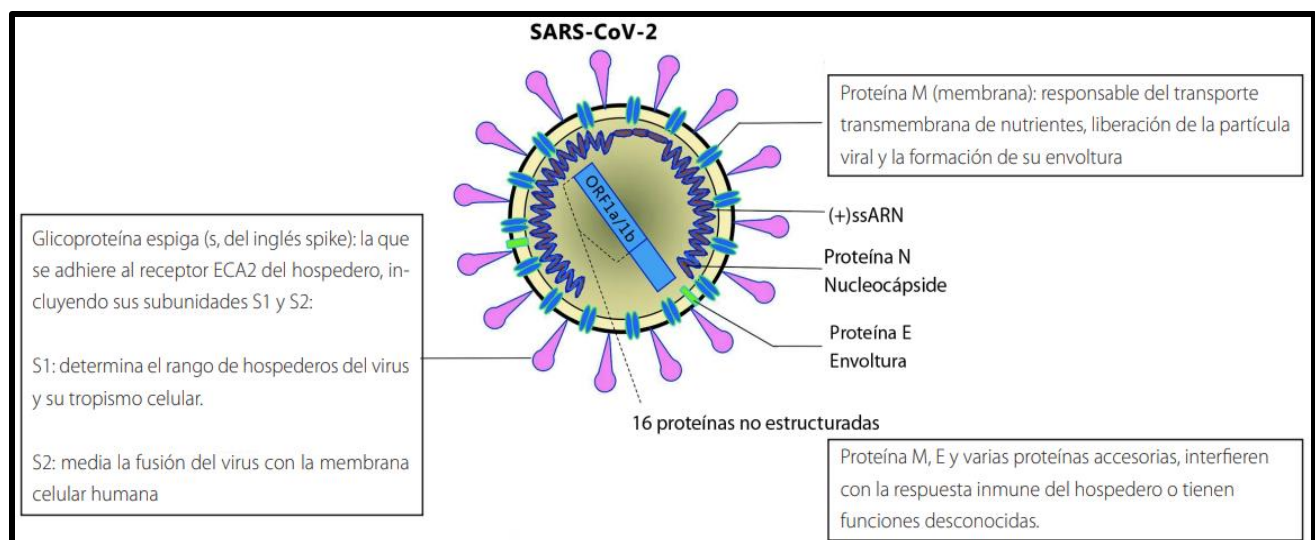
Estructura

Estructura El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus envuelto, conteniendo un ARN de cadena sencilla (ssRNA, por sus siglas en inglés), no segmentado, en sentido positivo; pertenece al subgénero sarbecovirus, subfamilia Orthocoronavirinae. Se les llama coronavirus por la corona de puntas que se observa alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica. Estas puntas

corresponden a las glicoproteínas espiga (S), distribuidas en toda la superficie viral. Dos tercios del ARN viral, ubicados principalmente en el marco de lectura abierto 1a/1b (ORF 1a/1b, por sus siglas en inglés), codifican 16 proteínas no estructuradas, que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero. La parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales, incluida la glicoproteína espiga (S, de su término original en inglés Spike), responsable de la unión y fusión del virus con las membranas celulares; la proteína de membrana (M), responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura; las proteínas de nucleocápside (N) y las proteínas de envoltura⁽⁴⁾.

Patogénesis

Según la literatura publicada y las observaciones clínicas de pacientes con COVID-19, se han propuesto hipótesis razonables sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en humanos. El virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las membranas mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y



laríngea, y luego ingresar a los pulmones por continuidad. Posteriormente, puede ingresar a la sangre desde los pulmones, causando viremia y finalmente atacando todos los órganos que expresan ECA2. ECA2, el receptor identificado como puerta de entrada para SARS-CoV-2, es una enzima adherida a la membrana celular de células ubicadas en el cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones, específicamente en sus células alveolares tipo II (AT2, por sus siglas en inglés), hígado, intestinos, riñones y testículos. Su función principal es reducir la presión arterial al catalizar la escisión de angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina 1-7 (un vasodilatador). El SARS-CoV-2 se une a toda célula corporal que expresa ECA2 y TMPRSS en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citocinas, la cual consiste en una liberación de grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). Se trata de un violento ataque del sistema inmune, causando daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió con SARS-CoV y ocurre con MERS-CoV. La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 ubicados en la superficie de las AT2 reviste especial importancia, ya que desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda. La lesión característica de este síndrome, el daño alveolar difuso, ha sido encontrado en la mayoría de pacientes fallecidos por neumonía grave por COVID-19. El SARS-CoV-2 no solo obtiene la entrada a las células pulmonares a través de ECA2. Posteriormente, regula de forma negativa su expresión en la superficie de estas células, a tal grado que la enzima se

torna incapaz de ejercer efectos protectores sobre los órganos corporales. La regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares, conlleva a la acumulación sin oposición de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha postulado, pero no probado, que esta actividad no controlada de angiotensina II puede ser en parte responsable de la lesión orgánica en COVID-19, conllevando a lesión pulmonar aguda, remodelación desfavorable del miocardio, vasoconstricción periférica y permeabilidad vascular aumentada. Mientras que la activación local del SRAA puede modular las lesiones pulmonares provocadas por la agresión viral. Como la pandemia aún está en curso, una descripción detallada de las manifestaciones neurológicas por COVID-19 surgirá a medida que se publiquen más estudios. Los mecanismos patogénicos subyacentes a la invasión del sistema nervioso central aún se desconocen. La ruta hematogena parece ser la vía más probable para que el SARS-CoV-2 llegue al cerebro, pero hay otras rutas hacia el sistema nervioso central, como a través de la placa cribiforme del hueso etmoides cerca del bulbo olfatorio. Esta puerta de entrada debe tomarse en cuenta, sobre todo, en pacientes con COVID-19 que en fase temprana presenten pérdida del olfato y/o el gusto ⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

No hay que perder de vista que varios de los signos y síntomas neurológicos, observados en casos de COVID-19, podrían ser una manifestación de hipoxia, acidosis respiratoria y/o metabólica, en una etapa avanzada de la enfermedad. COVID-19 a lo largo de la pandemia se ha caracterizado por presentar complicaciones como la miocarditis, la enfermedad tromboembólica, la coagulación intravascular diseminada, la hipercitoquinemia y las complicaciones renales, además de la enfermedad

respiratoria. Los mecanismos sub - yacentes de estas comorbilidades aún no se comprenden completamente. Sin embargo, es de hacer notar que los receptores ECA2 también son expresados ampliamente en las células endoteliales de múltiples lechos vasculares y de muchos órganos. Mediante estudios histopatológico, también se ha evidenciado el daño en las células endoteliales de múltiples vasos sanguíneos y órganos, así como evidencia de infección viral directa en las mismas, inflamación endotelial difusa y apoptosis. Estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos, como consecuencia directa de la infección viral y/o de la respuesta inflamatoria del hospedero. La endotelitis por COVID-19 podría explicar la disfunción microcirculatoria sistémica y sus secuelas clínicas, al cambiar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción, con una isquemia orgánica subsecuente, edema tisular y un estado proclive a la hipercoagulación ⁽⁴⁾⁽⁶⁾.

Conclusiones

Se trata de un virus nuevo que ha entrado en contacto con la raza humana. Su origen más probable es el murciélago, ya sea que la zoonosis pudiera haberse dado de manera directa o indirecta. De su estructura, el componente más importante es la glicoproteína espiga (S), la cual tiene la función de unir y fusionar al virus con las células hospedero. En estas últimas, el receptor que recibe a glicoproteína espiga (S) es la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2). La amplia distribución de este receptor en los tejidos humanos, incluidos los alveolos, explica la alta capacidad del virus de multiplicarse, así como la respuesta inflamatoria sistémica que se desencadena a

raíz de ello. El hallazgo más frecuentemente encontrado en pacientes que fallecen por neumonía grave por COVID-19 es el daño alveolar difuso, lesión patológica pulmonar clásica del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Referencias Bibliográficas

1. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10225):689–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)
2. WHO Dashboard. 2. Tablero de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19) [Internet]. <https://covid19.who.int/>. 2020. p. 1. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Geo-Hub COVID-19 - Sistema de Información para la Región de las Américas [Internet]. Available from: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
4. Oliva Marin JE. Replicación y Patogénesis. Alerta [Internet]. 2020;3(2):23–30. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095895/publicacion_anticipada_volumen3_numero2_23_30_sars-cov-2_orige_pPpMiR7.pdf
5. Gutierrez Choque BJ, Aruquipa Quispe CJ. Covid-19: Aspectos virológicos y patogénesis. *Rev Cient Cienc Medica*. 2020;23(1):77–86.
6. Lam Cabanillas ER, León Risco AO, León Risco KB, Llamo Hoyos GL, López Zavaleta RM, Luzuriaga Tirado E del R, et al. Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. *Rev la Fac Med Humana*. 2021;21(2):417–32.