

# LA ENFERMEDAD COVID-19 Y EL VIRUS SARS-CoV-2: CONCEPTOS Y DEFINICIONES, MECANISMO DE INFECCIÓN Y APROXIMACIONES BIOTECNOLÓGICAS PARA TRATAMIENTO

Sehom Rivera Gutiérrez y Noé Valentín Durán Figueroa.

Laboratorio de Biotecnología Molecular. Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología. Instituto Politécnico Nacional. Av. Acueducto, La Laguna Ticomán, Gustavo A. Madero, 07340, Ciudad de México, CDMX.  
seriverag1800@alumno.ipn.mx y nduranf@ipn.mx

## RESUMEN

La pandemia de COVID-19 ocasionada por el virus SARS-CoV-2 se caracteriza porque los pacientes presentan el Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS). En el proceso de infección, el coronavirus utiliza la proteína llamada Spike (o Espiga) para unirse al receptor del hospedero, la enzima 2 convertidora de Angiotensina (del inglés, ACE2); así, el virus ingresa a la célula para replicarse. En respuesta a la infección, el sistema inmunológico genera un sistema de señalización excesivo ocasionando el Síndrome de Liberación de Citocinas (del inglés, CRS). Ante la falta de vacunas y medicamentos para tratar la enfermedad COVID-19, se propone el redireccionamiento de fármacos utilizados en otras enfermedades para inhibir la entrada viral a la célula o para evitar su replicación, así como el bloqueo de la señalización de citocinas, entre otras estrategias. En esta breve revisión se discute el proceso de infección viral, y alternativas de tratamiento para la COVID-19.

Palabras clave: Spike (S), CRS, Inhibidores JAK, Bloqueo del metabolismo, Vacunas.

## Abstract

The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus is characterized mainly because patients present with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). In the infection process, the coronavirus uses the protein called Spike to bind the cell receptor, the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2); subsequently, the virus enters into the cell to replicate. In response to the infection, the immune system generates an excessive signaling that causes Cytokine Release Syndrome (CRS). In the absence of vaccines and drugs for combating/treating COVID-19, it is proposed that repurposing the drugs used in other diseases, is an option to inhibit viral entry into the cell, prevent its replication and blocking cytokine signaling. This brief review addresses the viral infection process and biotechnological treatment alternatives for COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, CRS, Spike (S), ACE2.

## 1. INTRODUCCIÓN

El brote de una nueva enfermedad respiratoria fue confirmada el 31 de Diciembre del 2019, cuando se notificó en Wuhan, provincia de Hubei, China, de la existencia de un tipo de neumonía causada por un nuevo coronavirus, el cual ocasionaba un Síndrome Respiratorio Severo Agudo (del inglés, SARS), que al inicio se manejó como 2019-nCoV y que posteriormente fue renombrado por el Comité Internacional de taxonomía de Virus como SARS-CoV-2, el cual ocasiona la enfermedad conocida como COVID-19. Dos meses después, el 11 de marzo del 2020 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la

Salud (OMS). El brote de SARS-CoV-2 se relacionó con el mercado de mariscos de la provincia de Huanan, donde se comercializaban animales silvestres de carne exótica y escamas para uso en la medicina tradicional china (Xiang et al. 2020). La secuencia del ARN viral en muestras de pacientes, así como en otros coronavirus que atacan animales, sugiere que el virus podría haberse generado al recombinarse un virus de Pangolín (Pangolin-CoV) con uno de murciélago (RaTG13). Dado que ambos animales son reservorios zoonóticos, tienen hábitos nocturnos similares y comparten nichos ecológicos, se sugiere que el pangolín podría ser intermediario entre el hombre y el murciélago. A la fecha, con este nuevo virus ya son 7 los coronavirus detectados que pueden infectar humanos; los cuatro que causan el resfriado común (HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43), el SARS-CoV aparecido en 2002, el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) surgido en 2012 y el SARS-CoV-2 causante de la COVID-19 (Guy et al. 2020).

La enfermedad COVID-19 ha sido una de las pandemias más contagiosas registradas a la fecha. La transmisión puede darse entre individuos sintomáticos, presintomáticos, asintomáticos y en menor medida ambiental (Ferreti et al. 2020); puede ingresar al organismo por ojos, nariz y boca. Estudios recientes sobre mecanismos infecciosos de coronavirus, indican que los individuos infectados emiten gotas (> 5-10µm) y aerosoles (≤ 5µm) al hablar, toser o estornudar; las gotas caen rápidamente en superficies, mientras los aerosoles pueden viajar distancias más largas (aproximadamente 2m) en espacios abiertos, o permanecer hasta 12.4 horas suspendidos en el aire en espacios cerrados (Prather et al. 2020). En base a esta y otras investigaciones epidemiológicas de tipo estadístico, la OMS y múltiples instituciones de salud expertas en epidemiología, han recomendado el uso de cubrebocas (o mascarilla) como método preventivo tanto en espacios abiertos como en cerrados (López y López 2020). Este trabajo no aborda aspectos epidemiológicos, sino que se enfoca en dos aspectos principales: el proceso celular y molecular de la infección y posibles alternativas de tratamiento.

## 2. SINTOMATOLOGÍA Y TRATAMIENTO HOSPITALARIO

Una vez que se da la transmisión del virus de una persona infectada a una sana, y tras un periodo de incubación de 3-7 días, el virus puede desencadenar un SARS ocasionando la enfermedad COVID-19. La enfermedad es más incidente en personas de mayor edad y con comorbilidades (presencia de otras enfermedades) como hipertensión, diabetes y obesidad.

Cuando fue declarada la pandemia en el mes de marzo, se supo que, de los casos positivos confirmados por detección de ARN viral a nivel mundial, un 80% de las infecciones son asintomáticas o leves; sin embargo, el 20% restante presenta síntomas como fiebre, tos seca, fatiga, esputo, disnea (dificultad para respirar), mialgia, náuseas, vómito, diarrea, anosmia (pérdida del olfato). Un 15% de los pacientes con síntomas desarrolla neumonía grave que requiere de cuidados intensivos y uso de oxígeno, un 2.3-5% serán infecciones críticas que requerirán ventilación, y un 1.4% morirán. Además, entre el 5 y 20% de los casos puede desarrollar el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (del inglés, ARDS), un síndrome más cuantitativo que conlleva a una lesión pulmonar aguda presentando en ocasiones, daño alveolar bilateral, edema pulmonar y formación de membrana hialina, y que finalmente puede conducir a la muerte y otras fallas de órganos terminal. El ARDS es inducido por el Síndrome de Liberación de Citocinas (CRS), un tipo de señalización excesiva del sistema inmune, en el que se utilizan las citocinas (proteínas que sirven de señal para la comunicación entre una célula y otra) para señalar todo tipo de respuesta celular inmune, lo cual provoca un descontrol total de homeostasis celular normal (Fig. 1).

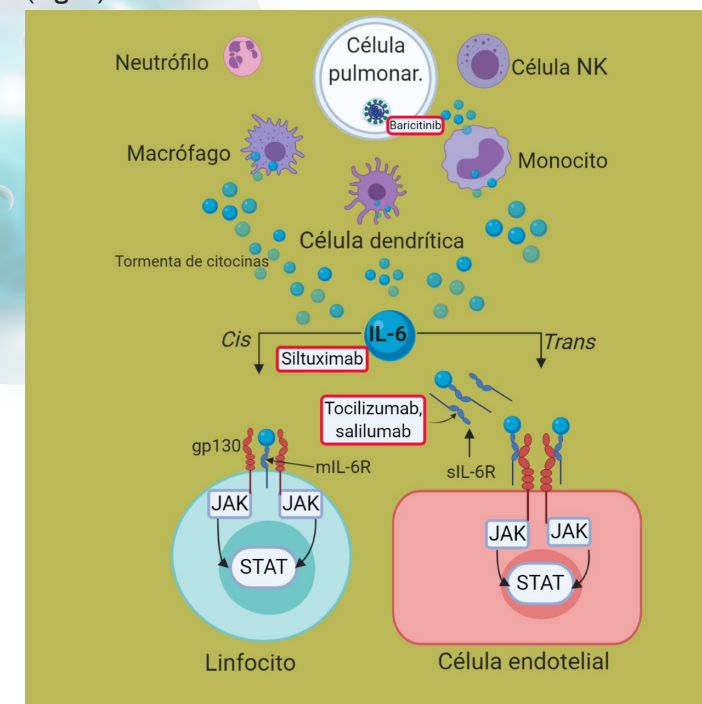


Figura 1. Tormenta de citocinas. Una vez que una célula epitelial alveolar de pulmón ha sido infectada, se activan las células del sistema inmune liberando citocinas (esferas azules) para la señalización, se comienzan a reclutar neutrófilos, macrófagos, monocitos, incrementando la inflamación pulmonar lo que puede evolucionar hacia un ARDS. Un ejemplo es la citocina Interleucina 6 (IL-6), la cual puede señalizar vía cis o trans. En la cis, IL-6 se une al receptor membranar de IL-6 (mIL-6R) y en la trans, se une a un receptor soluble (sIL-6R). Ambos tipos de receptores forman un complejo con la glicoproteína 130 (gp130), activando la transducción de señales que serán mediadas por la proteína Janus Kinase (JAK) y el Transductor de Señal y Activador de la Transcripción (STAT3). Con el uso de inhibidores JAK (iJAK) (circundados en rojo) se puede bloquear la señalización de citocinas, reduciendo así la inflamación.

Generalmente, los pacientes hospitalizados por COVID-19 (15-20%) pasan por un cuadro de coagulación excesiva aumentando el riesgo de trombosis arterial y venosa. Un biomarcador diagnóstico de ARDS es el dímero D (un producto de la degradación de la fibrina cuando un trombo se comienza a formar, y éste es degradado por la plasmina, liberando dímeros D-D), implicado en la cascada de coagulación. El suministro del anticoagulante heparina a pacientes con altos niveles del dímero D, puede reducir la mortalidad en estos casos de COVID-19 (Casini et al. 2020). Los pacientes tratados con anticoagulantes orales directos (dabigatran, apixaban, rivaroxabán, edoxaban) o con antagonistas de vitamina K (Warfarina o acenocoumarol) son más propensos a hospitalización por COVID-19, por lo tanto, se ha sugerido reemplazar esas terapias por heparina (Testa et al. 2020).

## 3. MECANISMO DE ACCIÓN DEL SARS-COV-2 Y LA RESPUESTA DEL CUERPO

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus perteneciente al subgénero Sarbecovirus. Su RNA genómico es de cadena sencilla de aproximadamente 30 mil nucleótidos de longitud, contiene al menos 6 marcos abiertos de lectura (ORF, del inglés) (Dai et al. 2020). Los viriones, miden de 90 a 150 nm, están conformados por una nucleocápside helicoidal que está compuesta de proteínas unidas al genoma de RNA (N), así como una envoltura que contiene proteínas de membrana (M), de envoltura (E) y las proteínas Spike (S) (Figura 2). En la etapa de adhesión a la célula huésped, el SARS-CoV-2 utiliza la glicoproteína de superficie Spike (S) para reconocer a la proteína transmembranar ACE2 de la célula blanco. La proteína S es una proteína metaestable y dinámica con dos estados conformacionales principales, el de pre-fusión y el de post-fusión. Esta proteína homotrimérica S sufre una conformación de movimiento que, a manera de bisagra, se abre para tomar su estado "up" y se cierra para regresar a su estado "down". Se sabe que solamente la conformación "up" puede estar accesible al receptor ACE2 del hospedero (Yuan et al. 2020) (Fig. 2, Etapa 1). La proteína ACE2 está expresada en tejidos cardiopulmonares, células epiteliales del intestino, y en algunas células hematopoyéticas, incluyendo monocitos y macrófagos, y específicamente es expresado en células alveolares del pulmón, motivo por el cual los pulmones son un blanco fácil para el ataque de SARS-CoV-2. La proteína de fusión S trimérica está compuesta de dos subunidades funcionales, la subunidad S1 responsable de la unión al receptor y la subunidad S2 (con sitios de glicosilación; manosilación, fucosilación, sialilación) responsable de la fusión de membrana (Watanabe et al. 2020).

La proteína S se une al receptor de la célula huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD) de la subunidad S1 para posteriormente fusionar las membranas viral-hospedero a través de la subunidad S2. Para que este proceso de endocitosis viral sea exitoso, se requiere la presencia de la enzima transmembranal serin 2 proteasa (TMPRSS2) que procesa proteolíticamente a la proteína S una vez que el ensamble Spike-ACE2 se ha dado (Fig. 2 etapa 2) (Guy et al. 2020). Evidencia sugiere que TMPRSS2 escinde a la proteína S favoreciendo la exposición del péptido de fusión, facilitando así la entrada viral a la célula hospedero (Zang et al. 2020) (Fig. 2 etapa 2). Después del ingreso endolisosomal, el virus se despoja de su recubrimiento para liberar el RNA genómico que será utilizado en los procesos de replicación, transcripción y traducción (Fig. 2 etapas 3 a 6). La traducción es dependiente de cap, una modificación del ARN que consiste en la 7-metil guanilación, y resulta en la producción de dos polipéptidos que serán autoproteolíticamente procesados para producir proteínas vitales del complejo de replicación y transcripción viral, entre las que se encuentra la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), una helicasa y dos proteasas. Con esta maquinaria enzimática, se comenzará la replicación del RNA genómico, y a la vez, con la misma RdRp y con la ayuda de la helicasa, se procederá al proceso de transcripción, generando RNAs subgenómicos que posteriormente serán traducidos a proteínas estructurales y de cubierta. Después se ensamblan los viriones para ser liberados (Fig. 2, etapas 7 a 9).

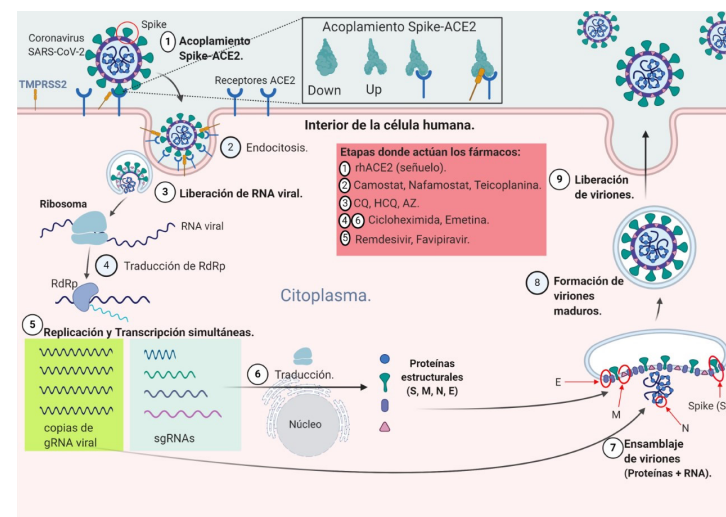


Figura 2. Ciclo viral del SARS-CoV-2 y fármacos inhibitorios. El ciclo viral del SARS-CoV-2 se puede representar en 9 etapas. En la primera etapa, el virus utiliza la proteína Spike (encerrada en rojo) para acoplarse a la proteína ACE2 del hospedero. El recuadro superior representa un acercamiento del proceso de reconocimiento del virus, donde la proteína Spike pasa de un estado "Down" a uno "Up", de manera que pueda ensamblarse con el receptor ACE2, para que posteriormente la proteína TMPRSS2 proteolice un sitio específico de Spike, favoreciendo así el ingreso del virus a la célula. Posteriormente el virus se replica y los viriones son ensamblados para finalmente salir por exocitosis de la célula y puedan ir a infectar más células. Los fármacos están representados en el rectángulo rojo donde el número de la izquierda indica la etapa viral en la que cada fármaco actúa.

Cuando un betacoronavirus infecta monocitos, macrófagos y células dendríticas, se secretan citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-12, así como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  incrementando la permeabilidad vascular, lo que puede favorecer la falla respiratoria de los pacientes con COVID-19. La citocina que ha llamado la atención es la Interleucina-6 (IL-6) la cual dirige la expresión de la proteína C reactiva. La IL-6 puede señalizar por vía cis y por vía trans (Fig. 1). En la vía cis, que es la clásica, IL-6 se une al receptor de IL-6 que esta anclado en la membrana (mIL-6R) junto con gp130 (glicoproteína 130) formando un complejo. La transducción de señales subsecuentes es mediada por la proteína Janus kinase (JAK) y el Transductor de Señal y Activador de la Transcripción (STAT3). En la señalización trans, IL-6 se une a una forma soluble del receptor de IL-6 (sIL-LR), y al unirse forma un complejo con el dímero gp130 en la superficie de la célula, por lo tanto, la señalización trans se da en células que no expresan mIL-6R, como las células endoteliales (Fig. 1). La señalización ocasiona una tormenta de citocinas implicando la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como una expresión reducida de E-caderina (glicoproteína transmembranal responsable de la unión célula-célula) en las células endoteliales. Esto contribuye a la fuga y permeabilidad vascular implicados en la hipertensión y difusión pulmonar en ARDS.

El conocimiento a nivel molecular del proceso de infección viral, permite sugerir aproximaciones biotecnológicas para tratamiento.

Por ejemplo, la proteína Spike del SARS-CoV-2 es un blanco para la generación de anticuerpos neutralizantes y vacunas ya que es la proteína que reconocen las células. Otra proteína bajo la mira para el diseño de fármacos es la Proteasa Principal ( $M^{pro}$ ) llamada proteasa similar a 3CL (3CLpro), ya que es la encargada de procesar poliproteínas implicadas en la producción de RNAs subgenómicos que codificarán para las 4 proteínas estructurales (E, M, S y N) (Dai et al. 2020). Así, el estudio molecular permitirá generar ya sea vacunas (una medida preventiva e ideal) o fármacos para paliar los síntomas de la enfermedad.

## 4. REDIRECCIONANDO MEDICINAS PARA COMBATIR EL SARS-CoV-2

A la fecha, no existe fármaco o terapia alguna que garantice la eliminación del SARS-CoV-2 o proteja totalmente de la enfermedad COVID-19, por tal razón se intenta combatir la enfermedad con fármacos utilizados en otras enfermedades. Estos pueden ir enfocados directamente a la eliminación o bloqueo del ciclo de replicación del virus, a las respuestas inmunes del cuerpo humano, o a las rutas metabólicas del hospedero que proveen moléculas necesarias para la replicación viral.

Por ejemplo, se pensó que la Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ), utilizadas contra la malaria podrían ser alternativas, ya que dañan la función endosomal y bloquean la fusión autofagosoma-lisosoma (Fig 2, etapa 3), evitando así la replicación viral. Otro fármaco, la azitromicina (AZ) es capaz de bloquear la liberación del material genético del autofagosoma (Fig. 2, etapa 3). En una primera aproximación, la aplicación de HCQ en pacientes con COVID-19 disminuye la carga viral, pero cuando este fármaco es suministrado en combinación con AZ, la reducción de la carga viral se potencia. Desgraciadamente, tanto la HCQ como la AZ tienen efectos de toxicidad cardíaca e inclusive, la HCQ ha mostrado efectos negativos en otros órganos como el ojo. Por otro lado, los antivirales con mejores resultados son el Remdesivir y Favipiravir, los cuales inhiben a la enzima RdRp (Guy et al. 2020). El Remdesivir, desarrollado para combatir los flavivirus causantes de Ébola y Marburg, ha sido aprobado para pacientes con COVID-19 reduciendo el tiempo de hospitalización en los pacientes (Cohen y Corey 2020). El Favipiravir, desarrollado para combatir la Influenza (Guy et al. 2020), actualmente está siendo comercializado por Rusia bajo el nombre de Avifavir.

Otras alternativas en proceso de evaluación son el mesilato de Camostat, aprobado para tratar pancreatitis crónica y reflujo gástrico postoperativo; es un inhibidor de serin proteasas como TMPRSS2, y el Nafamostat, un inhibidor sintético relacionado (Guy et al. 2020). Un fármaco en desarrollo es una ACE2 recombinante humana (rhACE2) para tratar la lesión pulmonar aguda e hipertensión pulmonar arterial; este fármaco puede evitar el ingreso del virus a las células al servir de señuelo contra Spike. El uso de anticuerpos como el Sarilumab o el Tocilizumab dirigidos al receptor de IL-6 para inhibir la señalización cis y trans (Fig 1) ha mostrado resultados alentadores (Moore and June 2020). Para restringir los niveles de señalización de citocinas se propone el uso de inhibidores JAK (JAKi). Aparentemente, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-12 son los principales promotores de la respuesta hiperinmune que conducen a la tormenta de citocinas activando las células Th1 y NK y liberando quimiocinas que reclutan más neutrófilos y macrófagos inflamatorios potenciando todavía más la inflamación pulmonar (Fig. 1). El CRS ocasiona hipotensión refractaria a fluidos y disfunción cardíaca, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y coagulopatía, los cuales se pueden tratar con terapias anticitocinas específicamente inhibiendo la señalización de IL-6-IL-6R. Los anticuerpos anti-IL-6R Tocilizumab y Sarilumab han dado buenos resultados en pacientes de COVID-19, mejorando su respiración y por lo tanto, reduciendo el tiempo de hospitalización (Spinelli et al. 2020).

Otras opciones de tratamiento son las drogas que inhiben vías del hospedero, como glicolisis, traducción, proteostasis, síntesis de nucleótidos, acumulación de lípidos. La cicloheximida inhibe la elongación de la traducción, la

emetina inhibe la proteína S14 ribosomal 40S. La 2-deoxi-D-glucosa inhibe a la hexocinasa de glicólisis, dando resultados favorables al detener la replicación del SARS-CoV-2 en células Caco-2.

El NMS-873 inhibe a la ATPasa p97 AAA, involucrada en la degradación de las proteínas durante la proteostasis, lo cual inhibió la replicación de SARS-CoV-2 (Bojkova et al. 2020). La Cloperastina y el Trihexifenidil inhiben al transportador sodio-glucosa SGLT1, evitando el ingreso de glucosa a citosol, lo que evita la replicación viral. La Simvastatina y Pravastatina impiden la acumulación de colesterol en la célula. El Fenofibrato y Bezafibrato, agonistas de PPAR $\alpha$  impiden la acumulación de triglicéridos, además de su posible potencial como antitrombótico e inhibitorio de citocinas como la IL-6. El uso de Metformina reduce el estrés mitocondrial causado por el exceso de glucosa y la Quercetina lo hace con el retículo endoplásmico (Fig. 3).

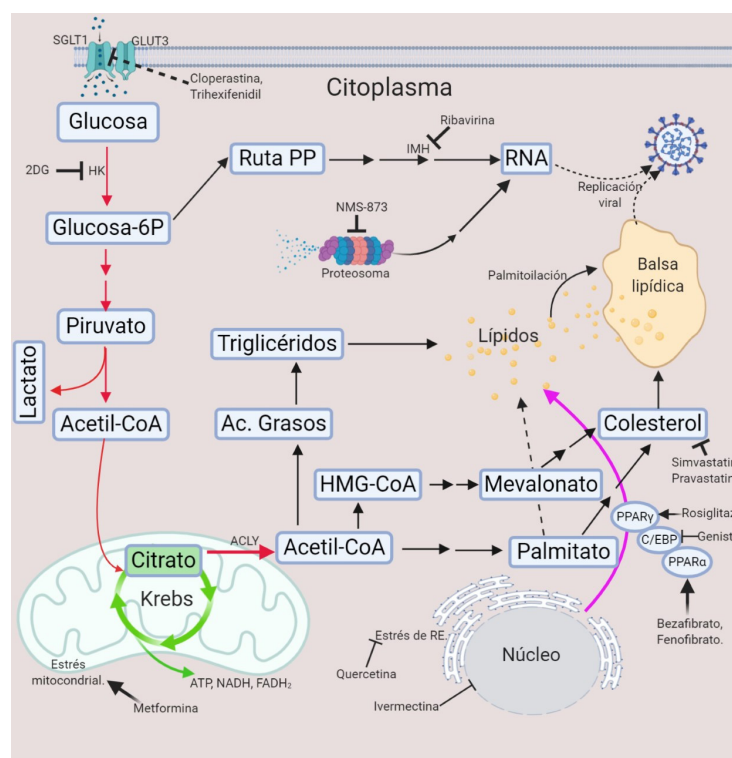


Figura 3. Rutas metabólicas afectadas por el virus. El virus es capaz de sobre-regular (flechas rojas) algunas rutas, mientras desregula otras (flechas verdes). Además, desregula el transportador GLUT3 y sobre-regula el SGLT1. El exceso de glucosa estresa algunos organelos favoreciéndose la acumulación de lípidos y colesterol, los cuales serán utilizados, junto con otras moléculas nucleares, en la replicación viral. Las drogas agonistas son representadas con una flecha que se desvanece en su base, mientras los inhibidores como el NMS-873 que inhibe la ATPasa p97 AAA encontrada en el proteosoma, son representados con el símbolo "⊥". Se cree que la Ivermectina inhibe a la importina  $\alpha/\beta$ 1 implicada en el transporte nuclear de moléculas que el virus utiliza para su replicación. ACLY; ATP citrato liasa. HMG-CoA; 3-hidroxi-2-metil-glutaril-CoA. 2DG; 2-deoxi-D-glucosa. HK; Hexocinasa. PP; Ruta de las pentosas fosfato. IMH; Inosina monofosfato hidrogenasa.

En general, existen decenas de alternativas plausibles para tratamiento de síntomas (Tabla 1), y agencias internacionales impulsadas por la OMS han implementado estrategias para encontrar el más eficiente. Sin embargo, lo ideal es tener una protección inmune, esto es, una vacuna.

Tabla 1. Modo de acción de fármacos redireccionados.

Enfoque del fármaco.	Fármaco.	Acción del fármaco.
Inhibe la entrada viral a la célula o evita la replicación viral.	Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina.	Evita la liberación del RNA viral.
	Camostat.	Impide la endocitosis viral.
	Remdesivir, Favipiravir.	Bloquea la Replicación y Transcripción viral.
Inhibe las respuestas inmunes del hospedero.	Tocilizumab, Siltuximab, Salilumab, Baricitinib.	Bloquea la señalización de citocinas.
Inhibe las rutas metabólicas del hospedero o actúa sobre ciertos organelos celulares.	Cloperastina, Trihexifenidil.	Bloquea el transporte de glucosa al interior de la célula.
	Ribavirina.	Inhibe el metabolismo de Ácidos Nucléicos.
	2-deoxi-D-glucosa.	Bloquea la primera reacción de la Glicólisis.
	Fenofibrato.	Evita la acumulación de Triglicéridos.
	Ivermectina.	Inhibe el transporte nuclear de moléculas utilizables por el virus.
	Quercetina.	Mitiga el estrés del Retículo Endoplásmico.
	Metformina.	Mitiga el estrés mitocondrial.

## 5. OBTENCIÓN DE VACUNAS Y USO DE HERRAMIENTAS BIOTECNOLÓGICAS

La velocidad con la que se necesita generar una vacuna contra SARS-CoV-2 requiere de la aplicación de herramientas de Biotecnología Molecular. Por ejemplo, a partir de un vector de expresión genética, se puede producir proteínas o péptidos recombinantes de origen viral las cuales, inyectadas al cuerpo, generen respuesta inmune para protección de una posible infección ("vacuna recombinante"). También, mediante herramientas de ingeniería genética, es posible generar vacunas de ácidos nucleicos. En el caso del coronavirus se podría suministrar un RNA que codifique para una proteína viral y cuando esta sea traducida y secretada a torrente sanguíneo, será detectada por el sistema inmune, generando anticuerpos neutralizantes, como la vacuna de la Compañía Moderna, basada en mRNA, la cual es una de las más avanzadas en cuanto a su lanzamiento al mercado. Adicionalmente y de forma clásica, la posible vacuna puede estar basada en proteínas virales, incluyendo: a) virus completos inactivados, b) proteínas virales individuales, o c) proteínas virales ensambladas como partículas fabricadas *in vitro*. Por lo mencionado en las secciones anteriores, el antígeno más utilizado para generar una posible vacuna es la proteína S o Spike. Como alternativa para generar inmunidad, también se pueden aislar anticuerpos de sobrevivientes de COVID-19.

Todas estas estrategias presentan un reto fundamental: generar anticuerpos neutralizantes capaces de detectar variantes del virus aun a pesar de posibles mutaciones del virus. Para mejorar el diseño de proteínas recombinantes con

potencial de vacuna, se puede utilizar el diseño bioinformático donde se toman en cuenta todas las características del virus, incluida la subunidad de fusión del RBD de la proteína S así como el NTD (dominio N-Terminal).

Un esfuerzo del IPN en este sentido se está ejecutando, no para generar una vacuna, sino para encontrar un fármaco para tratamiento (Benitez y Vique 2020). También se intenta producir vacunas que induzcan la producción de células T, las cuales a su vez pueden producir una respuesta inmune completa. La ingeniería de plantas puede utilizarse para producir vacunas o anticuerpos terapéuticos, ya que son cultivos escalables, seguros y de bajo costo. Además,

existen moléculas con capacidad inhibitoria que pueden ser extraídas de plantas, como la baicaleína extraída de *Scutellaria baicalensis*, que es un inhibidor potente de la proteasa principal del SARS-CoV-2, o la quercetina encontrada en vegetales como cebolla, cilantro y rábano, la cual reduce los niveles de colesterol y muestra efectos antiinflamatorios en SARS y ébola (Fig. 3). Sin embargo, dado que las vacunas pueden resultar peligrosas, es imprescindible demostrar que los efectos adversos son menores, por lo que se deberán aplicar los estudios de Infección Humana Controlada (CHIs) avalados por la OMS.



## 6. CONCLUSIÓN

Además de golpear directamente la salud de los humanos, la pandemia del COVID-19 tiene un efecto económico global aun no cuantificado. Ha dejado al descubierto la inequidad de clases, el desequilibrio social y las inequidades en los sistemas alimenticios mundiales. El Programa Mundial de Alimentos de las Naciones Unidas estima que la pandemia del COVID-19 podría causar un incremento de 250 millones de personas que enfrenten el hambre en todo el mundo, por lo que se debe aplicar un plan emergente de apoyo a microempresas, equipos de investigación científica y agricultores. Pero, si podemos rescatar algo positivo en la pandemia, esto es, la explosión en el desarrollo de técnicas de biotecnología molecular que permiten obtener fármacos o vacunas de una forma rápida y segura; para lograrlo, es necesario una investigación profunda en los mecanismos de acción del proceso infeccioso del virus SARS-CoV-2.

**Agradecimientos.** El autor SRG es estudiante de Doctorado en Ciencias en Bioprocesos de UPIBI-IPN, es becario CONACyT. El autor NVDF es profesor investigador titular de UPIBI-IPN. Externamos un agradecimiento a todos los miembros del laboratorio de Biotecnología Molecular de UPIBI-IPN por las discusiones. Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

**Nota.** Por cuestiones de espacio, se colocan las referencias más representativas, ofrecemos disculpas. Cualquier referencia adicional se puede solicitar directamente al editor o los autores.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benítez-Cardoza CG and Vique-Sánchez JL (2020). Potential inhibitors of the interaction between ACE2 and SARS-CoV-2 (RBD), to develop a drug. *Life Sciences* 256; 117970.
- Bojkova D, Klann K, Koch B, Widera M, Krause D, Ciesek S, Cinatl J and Münich C (2020) Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature*. DOI: 10.1038/s41586-020-2332-7
- Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, Gerber B, Graf L, Hegemann I, Korte W, Kremer HJA, Lecompte T, Martinez M, Nagler M, Studt JD, Tsakiris D, Wuillemin W and Asmis LM (2020) Suggestions for thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. *Swiss Med Wkly*. 150:w20247.
- Cohen MS and Corey L (2020) Combination prevention for COVID-19. *Science* 368 (6491), 551. DOI: 10.1126/science.abc5798.
- Dai W, Zhang B, Jiang XM, Su H, Li J, Zhao Y, Xie X, Jin Z, Peng J, Liu F, Li C, Li Y, Bai F, Wang H, Cheng X, Cen X, Hu S, Yang X, Wang J, Liu X, Xiao G, Jiang H, Rao Z, Zhang

LK, Xu Y, Yang H and Liu H (2020) Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 10.1126/science.abb4489.

Ferreti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, Parker M, Bonsall D and Fraser C (2020) Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* 368, eabb6936.

Guy RK, DiPaola RS, Romanelli F, Dutch RE (2020) Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science* 10.1126/science.abb9332.

López y López VE 2020. Comportamiento exponencial del nuevo coronavirus COVID-19 en México, función del distanciamiento social para disminuir su propagación. *Frontera Biotecnológica* 15:18-23.

Moore JB and June CH (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368 (6490), 473-474. DOI: 10.1126/science.abb8925.

Prather KA, Wang CC and Schooley RT (2020) Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 10.1126/science.abc6197.

Spinelli FR, Conti F and Gadina M (2020) Hijacking SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19. *Science Immunology*. 10.1126/sciimmunol.abc5367.

Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M and Pan A (2020) Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Internal and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02331-1>.

Watanabe Y, Allen JD, Wrap D, McLellan JS and Crispin M (2020) Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science*. 10.1126/science.abb9983.

Xiang K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, Li N, Guo Y, Li X, Shen X, Zhang Z, Shu F, Huang W, Li Y, Zhang Z, Chen RA, Wu YJ, Peng SM, Huang M, Xie WJ, Cai QH, Huo FH, Chen W, Xiao L and Shen Y (2020) Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins.

Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee CCD, So RTY, Lv H, Mok CKP and Wilson IA (2020) A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* 368 (6491), 630-633.

Zang R, Gomez CMF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, Liu Z, Brulois KF, Wang X, Greenberg HB, Diamond MS, Ciorba MA, Whelan SPJ and Ding S (2020) TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Science Immunology* 5, eabc3582.