



Pandemia por coronavirus SARS-CoV-2/ COVID-19: un enfoque inmunológico

Dr. José Antonio Ortega Martell*

VIRUS: UNA BREVE HISTORIA DE LA VIDA

Los seres humanos hemos luchado grandes batallas con los virus desde hace miles de años, nos han acompañado en la evolución de la especie humana y seguramente han participado también en la evolución de todos los seres vivos que han habitado este planeta. Los virus se encuentran, literalmente, en la frontera entre la vida y la muerte, entre las moléculas autorreplicables como los priones y las células mejor organizadas como procariotas y eucariotas.

Aún no sabemos su origen, ¿son fragmentos endosimbióticos que eliminaron los genes que ya no necesitaban para nutrirse o relacionarse con sus hospederos?, ¿son fragmentos de ácidos nucleicos que escaparon de una célula para parasitar a otra?, ¿son moléculas de proteínas y ácidos nucleicos que coevolucionaron con las primeras células? Quizá sean un poco de cada una de estas teorías o tal vez el conjunto de todas ellas, pero no hay duda de que los virus son increíblemente antiguos y de gran importancia en la evolución de la vida en este planeta.

Su relación con las células es crucial para poder replicarse en su interior, por lo que utilizan proteínas en las membranas celulares para poder entrar a su nuevo hábitat. Esto puede afectar la función de diferentes células en los tejidos de órganos vitales, lo cual compromete gravemente la viabilidad del individuo y la preservación de su especie. Nuestro sistema inmunológico ha evolucionado también en la manera de detener su disseminación y evitar el daño potencial a los tejidos: desde una respuesta inespecífica al bloquear su entrada y replicación dentro de las células ya infectadas y las vecinas (como lo hacen las citocinas y los interferones tipo I [alfa y beta]) hasta respuestas citotóxicas con linfocitos NK (*natural killer*) que reconocen moléculas de estrés en las células infectadas o la ausencia de moléculas de his-

tocompatibilidad en ellas, o bien con linfocitos T citotóxicos que tengan receptores altamente específicos para encontrar proteínas virales expresadas en la membrana de la célula ya invadida para inducir su eliminación por apoptosis. El sistema inmunológico mantiene linfocitos T y B como células preactivadas de memoria, así como anticuerpos IgG neutralizantes y opsonizantes de vida media muy prolongada, para hacer respuestas más rápidas y más intensas la próxima vez que nos encontramos afectados por el mismo virus. Estas respuestas inmunológicas son el resultado de múltiples experimentos naturales en la evolución de las especies manteniendo siempre un objetivo primordial: preservar la vida.

En la historia de la humanidad han existido muchos virus que han amenazado la supervivencia de nuestra especie por su citopatogenicidad, por su contagiosidad o por la respuesta exagerada de nuestro sistema inmunológico hacia ellos. Enfermedades virales como la viruela, el sarampión, la influenza, el dengue y el ébola, sólo por mencionar algunos, han tenido efectos devastadores en millones de seres humanos. De todos éstos, sólo el virus de la viruela se ha logrado erradicar del mapa mundial de las pandemias que aún nos siguen afectando. La lucha contra el virus de la viruela inició desde hace varios siglos con los intentos de inmunizar a los aún no contagiados a través de la exposición hacia formas atenuadas del virus, primero con la variolización y después, gracias a Edward Jenner, con la vacunación. Pero fue hasta la segunda mitad del siglo XX cuando gracias a las campañas intensivas de vacunación mundial, así como a los avances epidemiológicos para la detección y el aislamiento de contactos, cuando finalmente se logró erradicar esta amenaza mundial. Quizá podamos aprender de la historia de la viruela para enfrentarnos a esta nueva pandemia ocasionada por este nuevo coronavirus: SARS-CoV-2.

* Profesor de Inmunología. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

SARS-COV-2 (SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME, CORONAVIRUS, TYPE 2)

Los coronavirus son una extensa familia de virus tipo ARN que infectan a diversos tipos de animales, algunos han mutado lo suficiente para invadir a células humanas y poderse transmitir de humano a humano. Pueden causar infecciones respiratorias agudas leves como resfriados o graves como los síndromes respiratorios agudos graves conocidos como SARS en 2002, MERS (*middle east respiratory syndrome*) en 2012, o este SARS-CoV-2 que inició su diseminación en 2019 (*COVID-19: coronavirus disease 2019*). El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de 50-200 nanómetros de diámetro, con un material genético ARN de una sola cadena de 30,000 bases y cuatro proteínas estructurales: N (nucleocápside asociada al genoma viral), M (membrana), E (envoltura) y S (espiga [*spike*]). La proteína S tiene afinidad muy alta por la enzima tipo 2 convertidora de angiotensina (ACE2: *angiotensin converting enzyme type 2*) que se encuentra en células endoteliales de la vasculatura sistémica, renal, pulmonar y en los neumocitos tipo II. La enzima ACE2 cambia la angiotensina I y la angiotensina II a péptidos con efectos vasodilatadores que protegen la circulación vascular pulmonar. El SARS-CoV-2 disminuye el efecto protector de esta enzima, lo cual favorece el daño pulmonar. Los medicamentos antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA o ACE) como el lisinopril o el enalapril no afectan el funcionamiento de la enzima ACE2 y los medicamentos antihipertensivos bloqueadores de los receptores de angiotensina II (AT1R) como el losartán o el telmisartán, usados también en la nefropatía diabética, aumentan los niveles de la proteína ACE2, lo que favorece la entrada del virus a las células.

La unión de la proteína S de la envoltura viral a la proteína ACE2 de las células humanas activa a la serinoproteasa transmembrana (TMPRSS2) que rompe a la proteína S para que se exponga el péptido de la envoltura que favorece la fusión con la membrana de la célula,

lo cual permite la entrada del genoma viral a través de los endosomas. El pH endolisosomal es crucial para la estabilidad del ARN viral y la acción de algunos medicamentos como la cloroquina puede afectar este equilibrio ácido-base en el endolisosoma. Ya en el citoplasma el ARN viral de una sola cadena utiliza a los ribosomas de la célula para producir a la enzima ARN polimerasa y así seguir sintetizando material genético y proteínas virales para el ensamblaje y la liberación de nuevos viriones.

Aún nos falta mucho por entender la citopatogenia del SARS-CoV-2 en nuestras diferentes células, así como los polimorfismos genéticos en moléculas clave para la entrada y diseminación del virus para poder dirigir mejores tratamientos y sobre todo diseñar una vacuna que sea altamente efectiva para inducir respuestas inmunológicas mejor dirigidas contra este virus. Mientras tanto debemos seguir atentos a los datos clínicos de laboratorio y gabinete que nos ayuden a saber cuáles son los factores de riesgo que pueda tener un paciente para una mala evolución de la enfermedad, y así actuar lo más oportunamente posible.

En la actualidad, nuestra mejor estrategia está en las medidas epidemiológicas de prevención recomendadas para mitigar la curva de dispersión de contagios durante la infección por este virus y junto con el descubrimiento de una vacuna efectiva seguir el ejemplo de la batalla contra el virus de la viruela y algún día poder erradicar también a este SARS-CoV-2 y la COVID-19 del mapa de las pandemias que afectan a la humanidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
3. <https://www.gob.mx/salud/documentos/nuevo-coronavirus>

Dirección para correspondencia:
Dr. José Antonio Ortega Martell
E-mail: drortegamartell@prodigy.net.mx