

¿Por qué el SARS-CoV-2 es tan exitoso?: claves desde la biología viral

Santiago Mirazo*

El SARS-CoV-2, agente etiológico de COVID-19, es un miembro de la familia Coronaviridae, estrechamente vinculado filogenéticamente con SARS-CoV, responsable de la pandemia ocurrida en 2003.

¿Que son los Coronavirus?

Los Coronavirus (CoV's) son virus envueltos con una membrana de origen celular en la que se insertan tres proteínas codificadas por el virus. La más importante: S, de *spike* (espícula; característica que le da el nombre a la familia viral). Esta proteína S, compuesta por dos subunidades S1 y S2, es la responsable por un lado de reconocer el receptor celular ACE-2 (*angiotensin converting enzyme-2*) mediado por S1 y promover la fusión entre el virus y la célula, fase inicial del ciclo viral (S2), por otro (S2).

Los CoV poseen un genoma ARN de aproximadamente 26.000 nucleótidos y presenta una tasa de sustitución nucleotídica muy alta, comparable con otros virus ARN y entre 3 y 4 órdenes de magnitud mayor que los virus con genoma ADN. Esta característica, sumada a una alta frecuencia de recombinación le otorga a los CoV's una enorme variabilidad y capacidad de adaptación, que incluso les permite infectar nuevos hospederos y generar pandemias como la actual.

Desde los primeros casos reportados en diciembre de 2019 en Wuhan, China, SARS-CoV-2 se ha dispersado por el mundo con una velocidad inusitada en menos de 4 meses, primero a Asia y Europa y luego a América. A los primeros días de abril se han reportado casi 1.000.000 de casos y 50.000 muertes por COVID-19 en todo el mundo.

¿Cómo se puede entender este fenómeno?

Veamos algunos puntos claves. El número reproductivo básico (R_0) de SARS-CoV-2 estimado con los datos actuales es 2.5-3, muy similar al de SARS-CoV, que por el contrario causó una pandemia restringida a 26 países con 8.000 casos. Este R_0 es mayor que el virus de la Influenza estacional y bastante menor que el del virus de Sarampión.

En los últimos días, hallazgos notables fueron publicados¹ respecto a la proteína S de SARS-CoV-2 que son cruciales para entender la elevada contagiosidad y rápida propagación del virus. Primero, la secuencia del gen que codifica S en SARS-CoV y SARS-CoV-2 es muy similar (hasta un 98% de identidad aminoacídica en las regiones conservadas). Sin embargo, en el Sitio de Unión al Receptor (*RBD, receptor binding domain*), un dominio en la estructura de S1 compuesto por 6 aminoácidos, 5 de ellos eran distintos entre ambos virus. Estudios estructurales y bioquímicos muestran que estas mutaciones le permiten al RBD unirse a su receptor con una altísima afinidad, mucho más alta que SARS-CoV, favoreciendo el reconocimiento virus-célula y el inicio del ciclo viral.

Y segundo, en la secuencia de S de SARS-CoV-2 se identificó un Sitio de Clivaje Polibásico (RRAR), ausente en SARS-CoV, que puede ser clivado por furinas y otras proteasas celulares. Si bien la implicancia biológica del hallazgo es incierta aún, estudios preliminares sugieren que el clivaje de RRAR por estas enzimas tiene un rol en promover la fusión virus-célula y facilitar la infección. A su vez, podría jugar un importante papel en la modificación del rango de huésped y en el tropismo tejido-específico, dado que las furinas están presentes en diversos tejidos humanos incluidos los pulmones, el hígado e intestino delgado.

¹Andersen et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine. 17 Marzo 2020.