



MECANISMO DE INFECCIÓN DEL SARS-COV 2 DESDE EL PUNTO DE VISTA GENÉTICO

Infection mechanism of SARS-CoV 2 from the genetic point of view

Autor: Luis Enrique Jiménez Franco

* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6760-8884>

Estudiante de Segundo Año de Medicina. Alumno Ayudante de Cirugía General. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Raúl Dorticós Torrado. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

*Contacto para la correspondencia: luis940@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: Un nuevo coronavirus de origen zoonótico surgió en la provincia de Wuhan en diciembre del 2020 y puso en alerta a las autoridades sanitarias china y posteriormente a la Organización Mundial de Salud.

Objetivo: explicar el mecanismo de infección del SARS-CoV 2 desde el punto de vista genético.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica. Se revisaron 25 artículos científicos, incluyendo artículos originales, meta-análisis, tesis doctorales y de especialidades de las Bases de Datos Scielo y PubMed.

Desarrollo: El estudio del su genoma demostró relación con virus antecesores pero los esfuerzos por conseguir la cura sobre la base de anteriores estudios son ineficaces debido a las mutaciones en partes claves del genoma viral

Conclusiones: A pesar de los múltiples esfuerzos por lograr la cura sobre la base del genoma viral siguen surgiendo obstáculos con respecto al método de infección con el uso de la proteína S que cuentan con marcadas diferencias estructurales.

Palabras claves: Genoma viral 2; Infección por coronavirus; SARS-CoV 2.

ABSTRACT

Introduction: A new coronavirus of zoological origin emerged in the province of Wuhan in December 2020 and put the Chinese health authorities and later the World Health Organization on alert.

Objective: to explain the infection mechanism of SARS-CoV 2 from the genetic point of view.



Method: A bibliographic review was carried out. 25 scientific articles were reviewed, including original articles, meta-analysis, doctoral and specialty theses from the Scielo and PubMed Databases.

Development: The study of its genome showed a relationship with predecessor viruses but efforts to achieve a cure based on previous studies are ineffective due to mutations in key parts of the viral genome

Conclusions: Despite multiple efforts to achieve a cure based on the viral genome, obstacles continue to arise regarding the method of infection with the use of protein S, which have marked structural differences.

Keywords: Viral genome 2; Coronavirus infection; SARS-CoV 2.

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus denominado SARS-CoV2 de origen zoonótico surgió en la ciudad de China, Wuhan, provocando la enfermedad COVID-19. El número de casos confirmados ascendió a cifras alarmantes. La Organización Mundial de la Salud la declara como una emergencia sanitaria internacional de carácter urgente en enero del 2020. A pesar de los innumerables esfuerzos por contener su avance vertiginoso se cataloga como pandemia mundial. ^(1, 2)

Los científicos siempre han estado interesados por la inmensa familia de virus que causan afecciones respiratorias. Históricamente aquellos pertenecientes a la súper familia de los coronavirus catalogados solamente con el sufijo CoV hacen referencia a que su huésped es el humano, desarrollando en esta afección respiratoria. ^(3, 4)

La inédita enfermedad causada por el nuevo coronavirus se caracteriza por un cuadro respiratorio febril, síntomas generales, tos intensa y disnea. El 25 % de los casos desarrollan síndrome respiratorio agudo por neumonía que lleva al fallo multiorgánico. ^(5, 6, 7)

Es bien conocido por fuentes fidedignas que las enfermedades asociadas que pueda presentar la entidad agravan aún más el cuadro clínico. Entre ellas destacan cardiopatías como la Hipotensión arterial, insuficiencia cardiaca, trastornos endocrino-metabólicos como la diabetes mellitus y afecciones respiratorias de base como el asma bronquial y cuadros de tuberculosis. Además de estos, otros procesos como las enfermedades oncológicas y las hepatopatías crónicas son frecuentes en los pacientes infectados hospitalizados. ^(5, 8, 9)

Los coronavirus representan una familia diversa de virus de ARN de sentido positivo de cadena sencilla desarrollados. En humanos, se sabe que los cuatro coronavirus endémicos HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 causan síntomas



respiratorios leves en la mayoría de los casos. Sin embargo otra clasificación lo dividen en los géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. ^(1, 10)

Otros coronavirus han marcado la historia de la salud a nivel mundial y han sido protagonistas de tres de las seis pandemias que ha vivido el mundo en tan solo dos décadas del siglo XXI. ^(6, 11)

Los últimos 15 años han visto la aparición de tres nuevos coronavirus en humanos que causan enfermedades y mortalidad significativas. El SARS-CoV se identificó en 2003 y causó una neumonía aguda atípica y daño alveolar difuso en aproximadamente 8000 pacientes. Los mayores de 65 años desarrollaron síntomas respiratorios agudos, lo que resultó en tasas de mortalidad que excedieron el 50 %. En general, la infección por SARS-CoV causó casi 800 muertes, lo que representa una 10 % de tasa de mortalidad. ^(2, 3)

En 2012, se identificó un nuevo coronavirus humano, designado MERS-CoV. MERS-CoV continúa circulando en camellos y humanos, con más de 857 casos oficiales y 334 muertes, lo que representa una tasa de letalidad de aproximadamente el 35 % hasta la fecha. ^(3, 12)

Por su parte el nuevo coronavirus denominado SARS-CoV 2 a pesar de presentar relación con el anterior en cuanto a su organización genómica se diferencia de los anteriores porque su índice de letalidad es menor en comparación con sus predecesores pero su velocidad de propagación es notablemente mayor. Aun así es cuestionable que la letalidad sea menor debido al ascenso considerable que aún presentan las cifras. ^(5, 13)

El análisis de secuencia genómica del SARS-CoV 2 demostró una estructura genómica típica de CoV con una longitud de 30 kilobases (kb) de cadena sencilla y polaridad positiva lo que lo posicionó en el grupo de los Betacoronavirus que incluye a sus predecesores: SARS-CoV y MERS-CoV. Basado en el árbol filogenético, el SARS-CoV 2 está más estrechamente relacionado con el agente viral del murciélago perteneciente a este grupo: SL-CoV ZC45 y BatCoV RaTG13 con un 96 % de similitud y SL-CoV ZXC21 y más distantemente relacionado con el SARS-CoV. ^(10, 15)

Gracias al estudio del material nuclear del virus, ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, ha permitido el diseño de medios de diagnósticos eficaces para detectar la presencia de la enfermedad. Hoy en día se pone en práctica el uso del RT-PCR (transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa). También se ha puesto en práctica, muy difundida, las radiografías de tórax como falsos positivos de



antemano para identificar aquellos pacientes, que si bien no presentan COVID-19, presenten afectaciones respiratorias que puedan comprometer la vida. ^(5, 13)

Desafortunadamente, todavía no se ha aprobado oficialmente ningún medicamento o vacuna antiviral para tratar las patologías asociadas a la COVID-19. En la actualidad, el tratamiento clínico incluye prevención de infecciones, medidas de control y atención de apoyo, incluido oxígeno suplementario y ventilación mecánica cuando esté indicado.¹⁵ Se centran los estudios en el desarrollo de vacunas para inmunizar a la población. Uno de los proyectos prometedores es el actualmente desarrollado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos. Trabajan en una vacuna sobre la base del estudio del genoma viral denominada ARNm-1273. ^(16, 17)

Por todo lo anterior se planteó como **interrogante científica** *¿Cuál es el mecanismo utilizado por el SARS-CoV 2 para producir el síndrome respiratorio agudo severo desde el punto de vista genético?*

A pesar de los incansables esfuerzos no contamos con una cura eficaz contra la COVID-19. Los proyectos vacúnales se erigen como mejor opción. Con la inmunización de la población se prolongaría el tiempo de estudio del genoma para arribar a una solución eficaz. Esto ha puesto en la mira el estudio del genoma viral para determinar su mecanismo de infección como la clave del problema. Todavía existen escenarios sin aclarar sobre el actuar de este virus y que lo ha hecho tan expansivo. Para dar respuesta a la interrogante se propuso como objetivo explicar el mecanismo de infección del SARS-CoV 2 desde el punto de vista genético.

METODO:

Se realizó una revisión bibliográfica referente al tema. La misma se realizó en la Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Se utilizaron un total de 25 referencias bibliográficas pertenecientes a las bases de Datos Scielo y PubMed. Se utilizó el filtro de año 2016-2020. Las palabras claves fueron definidas por los motores de búsqueda DeCS (Scielo) y MeSH (PubMed) y figuran en el apartado de PALABRAS CLAVE: Genoma viral 2; Infección por coronavirus; SARS-CoV 2.

DESARROLLO:

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos. El SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 pueden causar una enfermedad grave, mientras que HKU1, NL63, OC43 y 229E están asociados con síntomas leves. Otros estudios han sugerido que pueden infectar los sistemas gastrointestinal, hepático y nervioso central. ^(5, 10, 19, 18)



Las investigaciones recientes indican que el genoma de este nuevo virus se parece a los coronavirus encontrados en murciélagos y en un mamífero particular (el pangolín), el cual parece ser el huésped intermediario de este virus. ^(7, 12, 13)

El genoma de los CoV con estructura de 5' cap y 3' poli-una cola cuenta con una longitud de 30 kb y cadena sencilla y polaridad positiva. El ARN genómico se usa como plantilla para traducir directamente la poliproteína 1a / 1ab (pp1a / pp1ab). Se cree que el SARS-CoV 2 se originó a partir de su pariente más cercano, BatCov RaTG13 que estaba aislado de los murciélagos de herradura. ^(10, 20)

Hay estudios que demuestran que el origen de este virus tiene tres pautas importantes: mutaciones en la selección del hospedero animal, mutación en la selección del huésped humano y mutaciones en el paso de un animal a humano. Todas las mutaciones se basan en la proteína de espiga lo que demuestra que es la base de la entrada de virus a la célula, en especial en la región de unión al receptor (RBD). También se ha postulado que en los estudios de laboratorio se han identificado características similares al nuevo coronavirus por lo que se plantea un posible escape del virus y que consecuentemente sufrió alguna mutación. ⁽¹⁸⁾

Un hallazgo interesante en el estudio del genoma viral ha sido que existe aproximadamente una semejanza del 50 % con los coronavirus anteriores. Aun así el 42 % restante de las secciones genómicas que codifican proteínas no estructurales y el 57 % de la sección que codifica las estructurales es completamente diferentes. Es claro entonces que la enfermedad es completamente nueva para la ciencia. Aun así partimos de estudios bases que indican resultados alentadores. ⁽¹⁰⁾

Esto da la medida que a pesar de tener características similares sus bases genéticas tiende a ser parcialmente diferentes lo que supone un reto considerable para determinar el mecanismo infeccioso esto lentifica el desarrollo de vacunas.

El SARS CoV-2 tiene un total de 11 genes con 11 marcos de lectura abiertos (ORF): ORF1ab, ORF2 (proteína de pico), ORF3a, ORF4 (proteína de envoltura), ORF5 (proteína de membrana), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9 (proteína de nucleocápside) y ORF10. ⁽²⁰⁾

Los primeros ORF (ORF1a/b), aproximadamente 2/3 de la longitud total del genoma, codifican 16 proteínas no estructurales necesarias para el proceso de replicación viral. Otros ORF (el tercio restante del genoma) cerca del término 3' codifica al menos cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y proteínas de nucleocápside (N). Además de estas cuatro proteínas estructurales principales, (diferentes para cada CoV) codifican proteínas



accesorias especiales. Las proteínas accesorias son la base de la replicación y el estudio *in vitro*.^(10, 20)

Todas estas proteínas estructurales y no estructurales se traducen de los sgRNAs. Actualmente, más de 200 secuencias completas y parciales del genoma del SARS-CoV 2 han sido decodificadas y depositadas en la Bse de Datos Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). El SARS-CoV 2 posee un ARN autoamplificador que puede realizar una replicación extrema del ARN en el citosol.⁽¹⁶⁾

Proteínas no estructurales:

Como bien se expuso el nuevo Coronavirus produce 16 proteínas no estructurales (nsp por sus siglas en inglés) necesarias para el desarrollo de la infección. Aun así todas no son de interés científico y otras aún no se reconoce su principal función.

La NSP 1 se considera la proteína líder. Se une al ribosoma 40S de la célula huésped para inactivar la traducción y promueve la degradación del ARNm del huésped de manera selectiva, mientras que el ARNm de SARS-CoV 2 viral permanece intacto. La NSP 2 tiene efecto sobre el ciclo celular al actuar sobre dos proteínas del huésped: prohibitina 1 y prohibitina 2 quienes juegan un papel en la progresión del ciclo celular, la migración celular, la diferenciación celular, la apoptosis y la biogénesis mitocondrial. Esto supone que el virus además de dividirse altera la secuencia fisiología del ciclo celular. La NSP 3 es las proteínas más grandes codificadas por este virus y se encarga de inhibir la actividad de la proteasas.⁽²⁰⁾

Por su parte el resto de las proteínas se centran en el proceso de replicación viral o de actuar como cofactores. Tal es el caso de la NSP 4, 5, 6, 9, 12 y 13 que son necesarias para la replicación viral. En este caso la 9 desempeña un papel importante en la dimerización y unión del ARN viral. Por su parte NSP 14, 15 y 16 son usadas como cofactores por las proteínas estructurales. En el caso de NSP 7, 8, 12 y 10 actúan como cofactores para otras proteínas no estructurales. La NSP 11 sigue siendo un misterio para la ciencia.⁽¹⁰⁾

Proteínas estructurales:

Los homotrímeros de las proteínas S forman los picos en la superficie viral y son responsables de la unión a los receptores del huésped. Las proteínas estructurales del nuevo coronavirus cumplen funciones bien delimitadas. En este caso la proteína S requiere la participación de una enzima especial, la proteasa para adquirir función (es la reconocida por el receptor membranal de la célula huésped). En el caso de la proteína M se encarga de unirse a estructuras denominadas nucleocápsides. Esta función está dada gracias a su forma de 3 dominios transmembranales con viriones. La proteína E es quien libera el material genético viral e induce el desarrollo de los



caracteres patológicos del virus. Y la proteína N es quien determina la unión al genoma del huésped. . Se informa que la proteína N puede unirse a la proteína NSP3 para ayudar a unir el genoma y empaquetar el genoma encapsulado en viriones. La proteína N también es un antagonista del interferón (IFN) y el represor viral codificado de interferencia de ARN, que parece ser beneficioso para la replicación viral. ^(10, 19)

La señalización de NF- κ B es un componente importante de numerosas respuestas celulares, que incluyen estrés, señalización de citoquinas, respuesta a infección bacteriana o viral y apoptosis. La proteína de la envoltura del SARS-CoV 2 (E) estimula la señalización de NF- κ B, lo que conduce a la señalización de citocinas pulmonares y al reclutamiento de células inflamatorias. Si bien la proteína E del SARS-CoV 2 no es necesaria para la replicación viral, es importante para la inhibición de la respuesta de estrés celular del huésped, la apoptosis y la respuesta de la proteína desplegada. La proteína E, junto con las proteínas SARS-CoV 2 ORF3a y ORF8a, tiene actividad del canal iónico y puede contribuir a la permeabilidad vascular y la acumulación de líquido en el pulmón después de la infección por SARS-CoV 2. ⁽³⁾

La proteína S se ha convertido en el interés principal para la ciencia. Cada monómero de proteína S trimérica es de aproximadamente 180 kDa. La proteína S del coronavirus se divide en dos unidades funcionales, S1 y S2. S1 facilita la infección del virus al unirse a los receptores del huésped. Comprende dos dominios, el dominio N-terminal y el dominio RBD C-terminal que interactúa directamente con los receptores del huésped. Solo existe en 76,74 % de similitud de la estructura de la proteína S con los coronavirus predecesores. ^(19, 21)

En la misma se encuentran similitudes y diferencias marcadas que hacen pensar algunos científicos acerca de si los mecanismos de infección evolucionaron o simplemente se trata de una nueva especie de coronavirus que nos empeñamos en catalogar como descendiente de otro con características mejoradas.

Todo virus necesita para su proliferación un medio óptimo. Este medio es brindado por la célula hospedera por lo que la entrada a la misma es un paso esencial en la virulencia de cada virus. Para los Betacoronavirus, una sola región de la proteína espiga llamada dominio de unión al receptor (RBD) media la interacción con el receptor de la célula huésped. Después de unir el receptor, una proteasa del huésped cercana corta la espiga, que libera el péptido de fusión de la espiga, facilitando la entrada del virus. Los receptores del huésped conocidos para los Betacoronavirus incluyen la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para SARS-CoV 2. ^(18, 22)



Los estudios estructurales de coronavirus han demostrado que el RBD de espiga (proteína S) es capaz de plegarse independientemente del resto de la proteína de la espiga y contiene toda la información estructural para la unión del receptor del huésped. ⁽²²⁾

La determinación del tipo de receptor usado por el SARS-CoV 2 para infectar las células hospederas se centra en el receptor transmembranal ACE2 de alta afinidad. Esto se determinó por estudios bioquímicos. Aun así existe una diferencia de 5 residuos en comparación con el virus antecesor en la porción de unión del virus con el receptor. ^(18, 23)

Por lo tanto, la unión de alta afinidad de la proteína de espiga del SARS-CoV 2 a la ACE2 humana es probablemente el resultado de la selección natural en una ACE2 humana o similar a la humana que permite que surja otra solución de unión óptima. Esta es una fuerte evidencia de que el SARS-CoV 2 no es producto de una manipulación intencionada.

Múltiples son los esfuerzos que se han puesto en práctica para tratar la COVID-19 pero estos solo han supuesto pequeñas esperanzas que no llegan a materializarse por las complicaciones que trae la enfermedad. El cuadro de infección respiratoria aguda por coronavirus está dado por comprometimiento de las vías áreas tanto superiores como inferiores (colapso pulmonar y en casos más graves fibrosis pulmonar) condicionado disnea severa, siendo estas alguna de sus complicaciones. Esta situación se agrava en pacientes con comorbilidades. Aun así, pacientes aparentemente sanos no escapan de padecer estos cuadros clínicos severos cuyo pronóstico es reservado.

Se están desarrollando múltiples terapias que incluyen el uso del plasma de los pacientes que sobrepasaron la enfermedad. Esto se debe a que la dotación inmunológica de aquellos que vencieron la enfermedad es mejor en comparación con el resto de los pacientes. Los anticuerpos monoclonales dirigidos a sitios vulnerables en las proteínas de la superficie viral se reconocen cada vez más como una clase prometedora de medicamentos contra las enfermedades infecciosas y han demostrado un efecto terapéutico para una serie de virus. Los anticuerpos neutralizantes de coronavirus se dirigen principalmente a las glicoproteínas de la punta trimérica (S) en la superficie viral que median la entrada en las células huésped. El anticuerpo 47D11 exhibe mayor inhibición frente a la acción de la proteína S impidiendo así la entrada del virus a la célula. El mismo se obtuvo in vitro mediante el empleo del estudio por reactividad ELISA. ^(24, 25)

Sin embargo, el 16 de marzo de 2020, el primer ensayo clínico de fase I de una nueva vacuna basada en ARNm encapsulada en nanopartículas lipídicas (LNP),



mRNA-1273, que codifica la proteína espiga (proteína S) del SARS-CoV 2, comenzó en Estados Unidos (EE. UU). El estudio de fase I del ARNm-1273 se está llevando a cabo para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad, y actualmente se planifican los siguientes ensayos para evaluar la eficacia y la dosis efectiva de la nueva vacuna de ARNm. Las vacunas basadas en la expresión citoplasmática de ARNm quiméricos que contienen secuencias virales de ORF curadas poseen un gran potencial para traducirse directamente en el citoplasma y bloquear la integración cromosómica. ⁽¹⁶⁾

Otros medicamentos han sido utilizados en el tratamiento de la COVID-19. Tal es el caso de Favilavir (aprobado por múltiples países para el tratamiento de la enfermedad). Otro medicamento antiviral, Remdesivir, demostró eficacia al resistir dos virus similares a SARS-CoV 2, SARS-CoV y MERS-CoV, en animales. Remdesivir (GS-5734) es un medicamento antiviral de base amplia diseñado originalmente para tratar el Ébola. Los investigadores han descubierto que ambos fármacos tienen actividad in vitro contra el SARS-CoV y el SARS-CoV 2, y que la hidroxiclороquina tiene una potencia relativamente más alta contra el SARS-CoV 2. ⁽¹⁵⁾

Pese a estos resultados la búsqueda de una cura específica para la enfermedad y una vacuna no cesan.

CONCLUSIONES:

El SARS-CoV 2 guarda relación con sus antecesores lo que ha hecho pensar que los tratamientos que se pusieron en prácticas para aquellos pudieran servir a este. Cosa que escapa de ser total realidad. La vacuna contra esta enfermedad supone otra prometedora forma de tratamiento. En este caso se centra en el estudio del ARN viral que si bien la proteína S presenta segmentos totalmente diferentes es claro que el ARN del nuevo virus cuenta con segmentos aún no descifrados. Esto surge como nuevo faro para la ciencia mundial que se propone, incansablemente, descifrar cada segmento del genoma viral, teniendo como premisa el estudio de la síntesis de la proteína S, para así determinara de manera certera el origen, evolución y tratamiento de la enfermedad generada a causa del SARS-CoV 2.

DECLARACION DE AUTORIA: los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, Strohmeier S, Asthagiri Arunkumar G, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Microbiol [Internet]*. 2020 [citado 10/3/2021]; 57(1): e100. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpmc.100>



2. Belasco Angélica GS, Fonseca Cassiane D. . Coronavirus 2020. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 73(2):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>
3. Lisa Gralinski E, Ralph Baric S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. J Pathol [Internet]. 2015 [citado 10/3/2021]; 235(2): 185-195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270030/>
4. Xuhan Z, Kaidi S, Fei T, Mingming F, Zhaohui L, Jinquan W. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. Blood Adv [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 4(7): 1307-1310. Disponible en: <https://10.1182/bloodadvances.2020001907>
5. Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 19(1): 1-5. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3171>
6. OMS. Home/Health topics: CORONAVIRUS. Current novel coronavirus (COVID19) outbreak [Internet]. Ginebra: OMS; 13 de enero 2020/salud [Citado 10/3/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
7. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 2020 [Citado 10/3/2021]; 323 (8):707–708. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
8. Jaqueti Aroca J, Molina Esteban LM, García-Arata I, García-Martínez J. COVID-19 en pacientes españoles e inmigrantes en un área sanitaria de Madrid. Rev. EspQuim [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 20(5): 1-8. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
9. Weller M, Preusser M. How we treat patients with brain tumour during the COVID-19 pandemic. ESMO Open [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 20(4): 1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/esmopen-2020-000789>
10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 92(4): 418-423. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
11. Chi-Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chein K, Hung-Jen T, Po-Ren H. Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19): la epidemia y los desafíos. IJAA [Internet].



- 2020 [citado 10/3/2021]; 55(3): 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
12. Cortés Manuel E. Coronavirus como amenaza a la salud pública. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 148(1): 124-126. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000100124>.
13. Celso Ramos. Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. Salud Pública Mex [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 62(5): 225-227. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/11276>
14. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. BJS [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 20(5): 1-3. Disponible en: <https://www.bjs.co.uk/10.1002/bjs.11627/>
15. Tarek Mohamed AE, Stockand J. Stockand, Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status, Infection, Genetics and Evolution. Elsevier [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 83(3): 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327/>
16. Fuzhou W, Kream R, Stefano G. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. Med Sci Monit [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 26(2): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/MSM.924700>
17. Hanako S, Iwata?Yoshikawa N, Shuetsu F, Hideki T, Michiyo K, Suzuki T. Gold nanoparticle?adjuvanted S protein induces a strong antigen?specific IgG response against severe acute respiratory syndrome?related coronavirus infection, but fails to induce protective antibodies and limit eosinophilic infiltration in lungs. Microbiol Immunol [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 64(1): 33-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12754>
18. Andersen K, Rambaut A, Lipkin I, Holmes E, Garry R. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 15(3): 1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
19. Xiuyuan O, Yan L, Xiaobo L, Dan M, Ruixuan G, Zhixia M. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 11(2): 1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
20. Yoshimoto F. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19.



- TheProtJurn [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 10(4): 1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>
- 21.Xintian X, Ping C, Jingfang W, Jiannan F, Hui Z, Xuan L. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmissio. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 63(3): 457-460. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
- 22.Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses . *Nat Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 1 Jun 2020]; 14 (2): 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
- 23.Wenhua L, Weijie G, Ruchong C, Wei W, Jianfu L, Weixiang L. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China . *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 21(3): 335-337. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- 24.Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, Strohmeier S, Arunkumar A. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup . *Protoc Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 57(1): 1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpmc>
- 25.Chunyan W, Wentao L, Dubravka D, Nisreen M, Berend J, Rien van H. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Bosch Nat Commun* [Internet]. 2020 [citado 10/3/2021]; 20(2251): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>