

VIROLOGÍA

Virus entéricos y respiratorios

3.2.1. Rotavirus, norovirus: descripción general, morfología, replicación, clasificación y enfermedades causadas

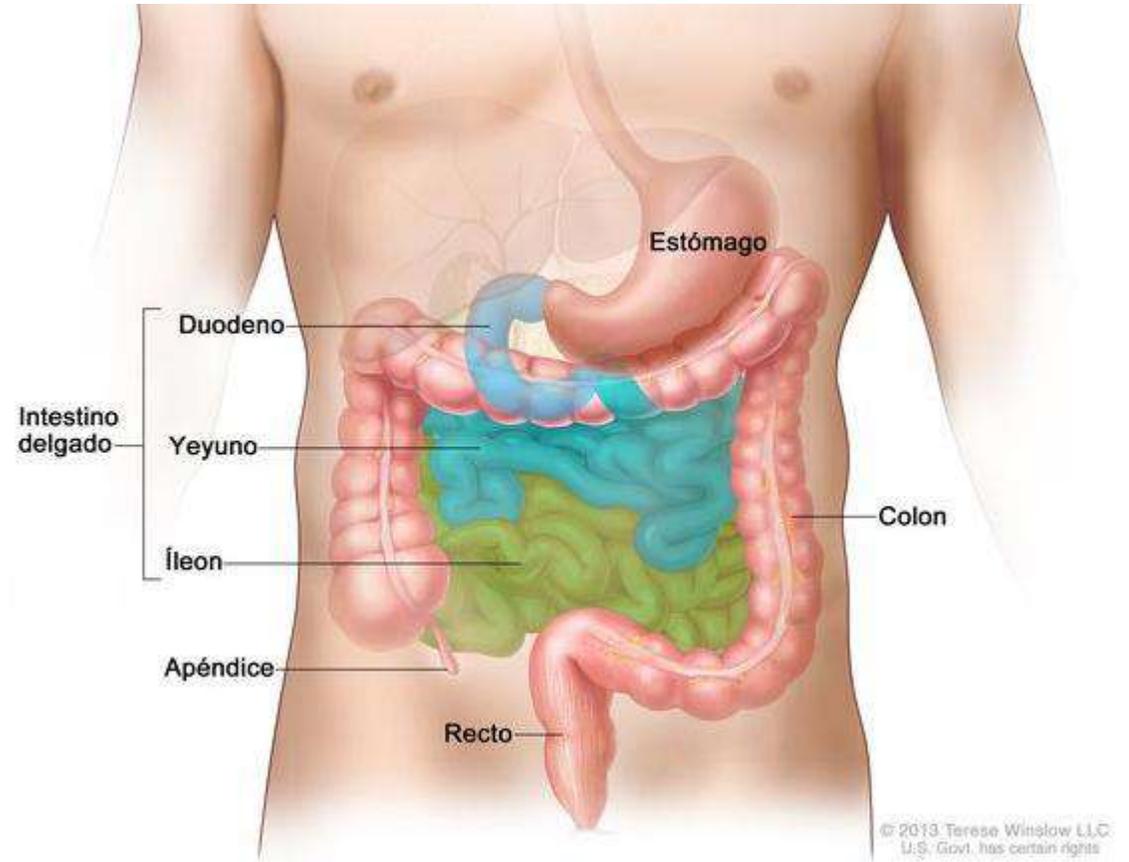
3.2.2. Rinovirus, Coronavirus Influenza, Virus respiratorio sincicial (VRS), Parainfluenza, Adenovirus: descripción general, morfología, replicación, clasificación y enfermedades causadas

3.2.3. Métodos diagnósticos y medidas de prevención



Virus entéricos

- Son capaces de producir una infección en el tracto gastrointestinal.
- Destaca por su alta **incidencia** mundial y peligrosidad los **rotavirus**.
- También son importantes, aunque en menor grado, los **norovirus**, astrovirus y algunos **adenovirus**.



Rotavirus

ÍNDICE



1

Introducción

2

Rotavirus

3

Transmisión

4

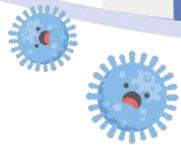
Patogenia del rotavirus

5

Síntomas de la infección por rotavirus

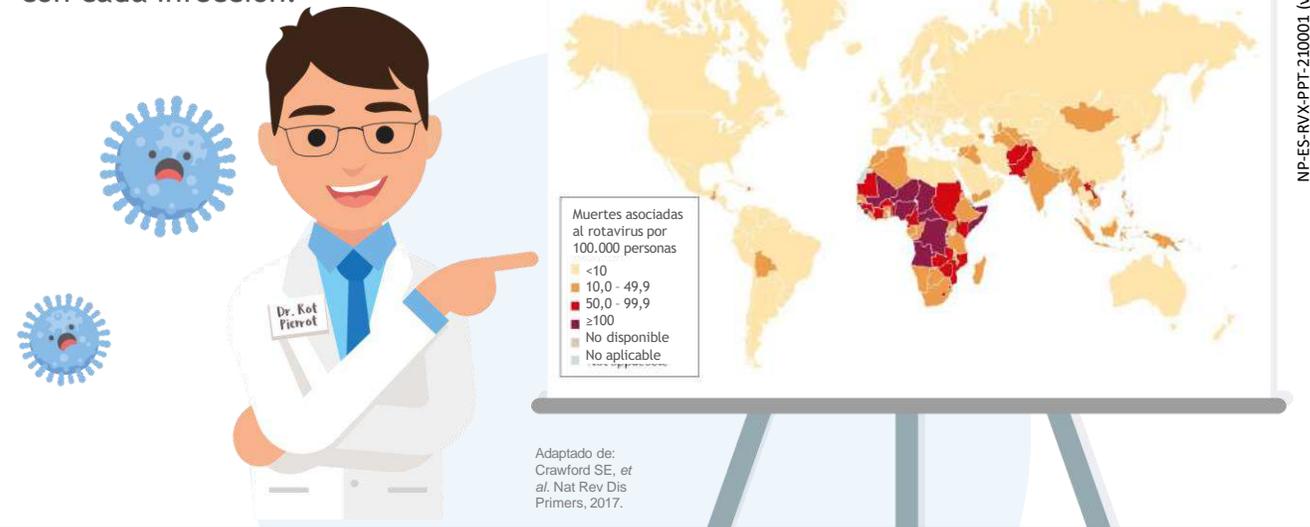
6

Respuesta inmune frente a rotavirus



INTRODUCCIÓN¹

- El rotavirus es la causa principal de diarrea grave en <5 años.
- Puede llegar a causar > 200.000 muertes al año globalmente, especialmente en países en vías de desarrollo.
- Las infecciones por rotavirus son recurrentes en niños, pero la gravedad de la infección disminuye progresivamente con cada infección.²



1. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17083; 2. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med. 1996;335(14):1022-8.

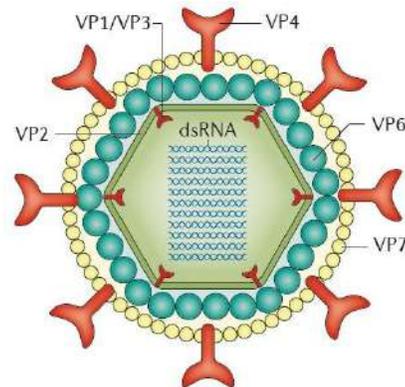
ROTAVIRUS^{1,2}

Familia: *Reoviridae*

Virus de doble hélice RNA (dsRNA) desnudo.



Estructura



Adaptado de: Crawford SE, et al. Nat Rev Dis Primers, 2017.

- 3 capas concéntricas
 - Externa → VP4 y VP7
 - Intermedia → VP6
 - Interna → VP1/3, VP2
- dsRNA → 11 genes que codifican 12 proteínas
 - 6 Proteínas estructurales
 - VP1 • VP4
 - VP2 • VP6
 - VP3 • VP7
 - 6 Proteínas no estructurales
 - NSP1 • NSP4
 - NSP2 • NSP5
 - NSP3 • NSP6

NP-ES-RVX-PPT-210001 (v2) 06/2021

TRANSMISIÓN

- Ubicuo.¹
- Altamente contagioso.^{1,2}
- Resistente al lavado de manos y desinfección.^{1,2}
- Ruta fecal-oral.¹
 - Contacto directo.
 - Fómites.
 - Gotas respiratorias.
 - Agua y comida contaminadas.
- Periodo de incubación: 1-3 días.²
- Las personas infectadas pueden contagiar a otros mientras tienen síntomas e incluso los 3 primeros días después de recuperarse.³
- Más frecuente en invierno y primavera (entre enero y junio).³

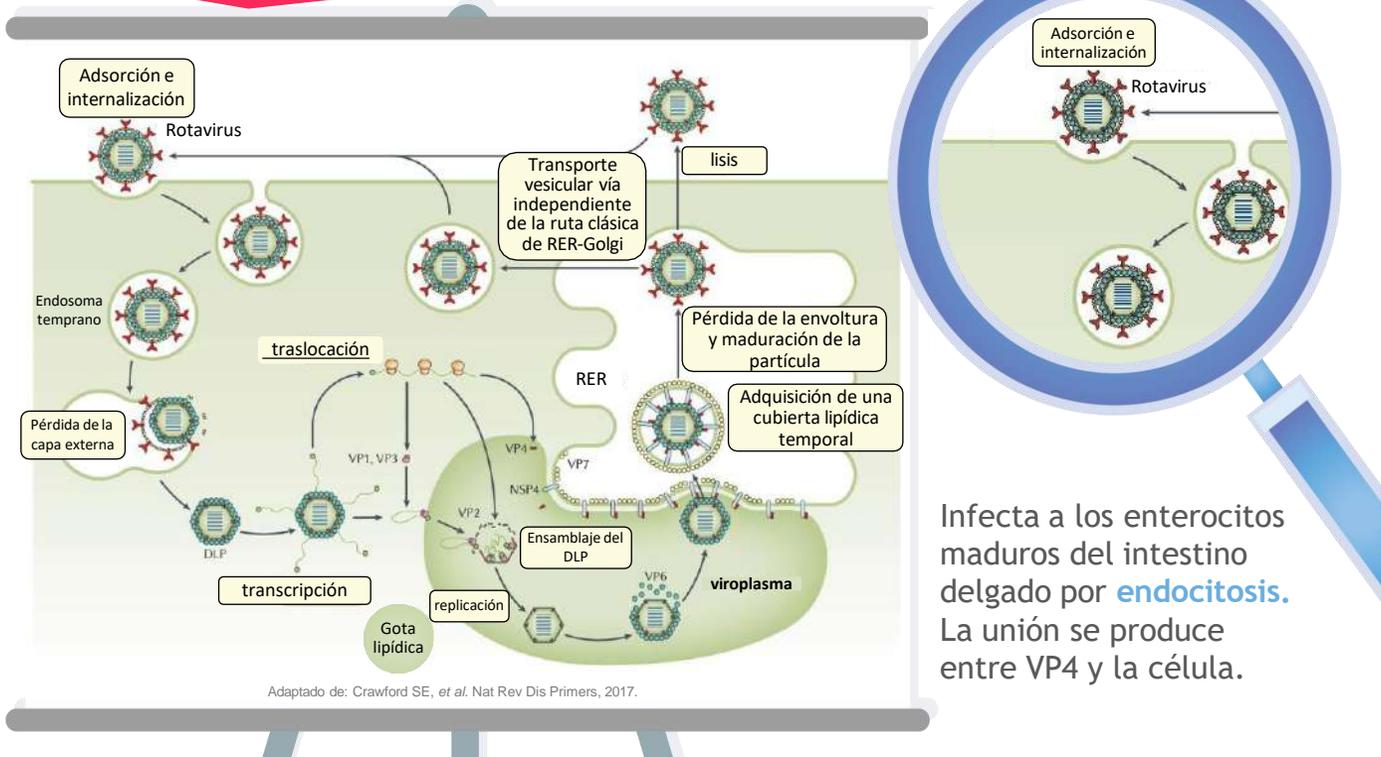


NP-ES-RVX-PPT-210001
(v2)
05/2021

1. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17083; 2. Payne DC, Parashar UD. Chapter 13: Rotavirus. VPD Surveillance Manual. CDC. Acceso mayo 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt13-rotavirus.pdf>; 3. CDC. Rotavirus Home. Transmission. Acceso mayo 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rotavirus/about/transmission.html>

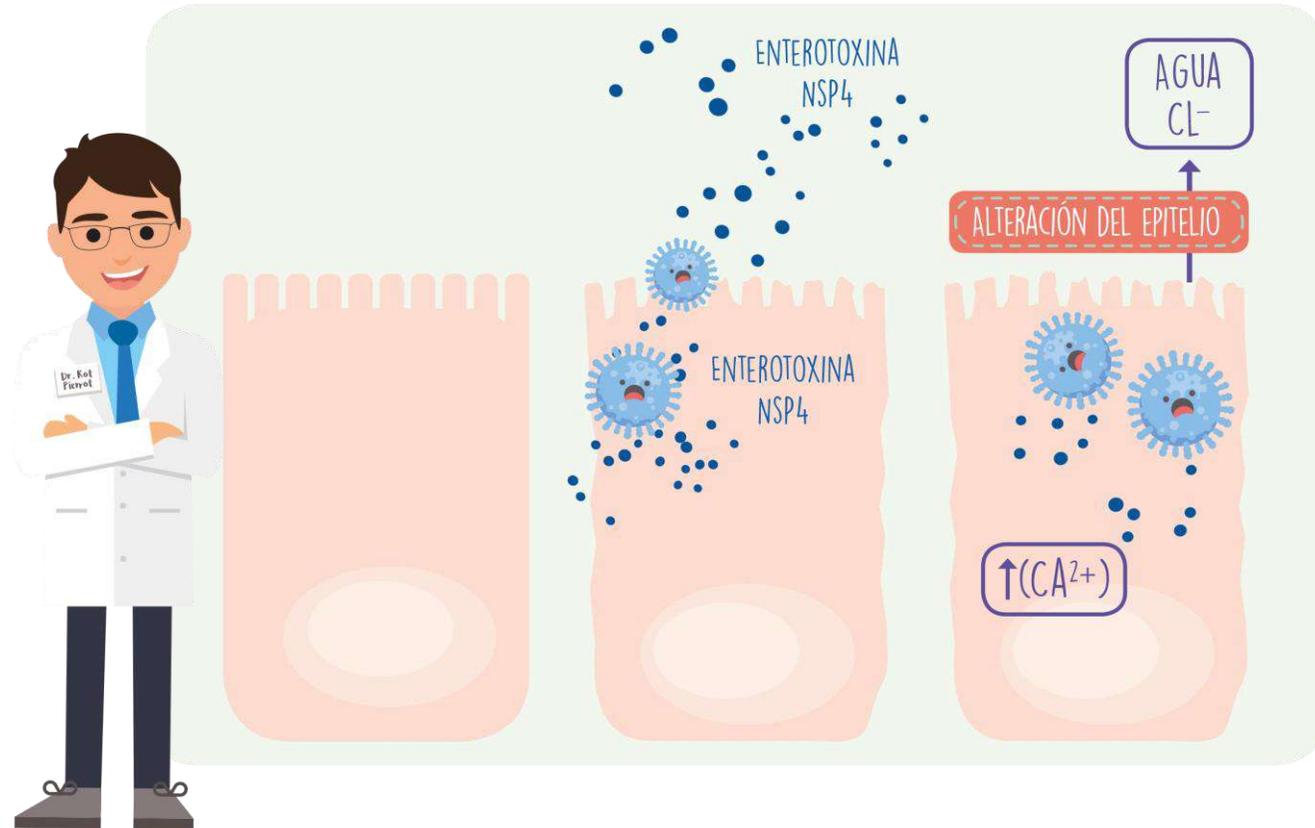
PATOGENIA DEL ROTAVIRUS^{1,2}

ACTIVA TANTO LA INMUNIDAD INNATA COMO ADAPTATIVA



1. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, et al. Rotavirus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17083; 2. Broquet AH, Hirata Y, McAllister CS, et al. RIG-1/MDA5/MAVS are required to signal a protective IFN response in rotavirus infected intestinal epithelium. J Immunol. 2011;186:1618-1626.

PATOGENIA DEL ROTAVIRUS¹⁻³



NP-ES-RVX-PPT-210001 (v2) 06/2021

1. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, *et al.* Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17083; 2. Broquet AH, Hirata Y, McAllister CS, *et al.* RIG-1/MDA5/MAVS are required to signal a protective IFN response in rotavirus infected intestinal epithelium. *J Immunol.* 2011;186:1618-1626; 3. Holloway G, Coulson BS. Innate cellular response to rotavirus infection. *J Gen Virol.* 2013;94:1151-1160.

SÍNTOMAS DE LA INFECCIÓN POR ROTAVIRUS¹⁻³

- Diarrea profusa
- Vómitos
- Fiebre
- Malestar general
- Complicaciones:
 - Riesgo de deshidratación y hospitalización
 - Infección sistémica
 - Muerte → 90% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo



- Acceso limitado a la sanidad
- Falta de acceso a terapia de hidratación
- Prevalencia de comorbilidades (desnutrición)

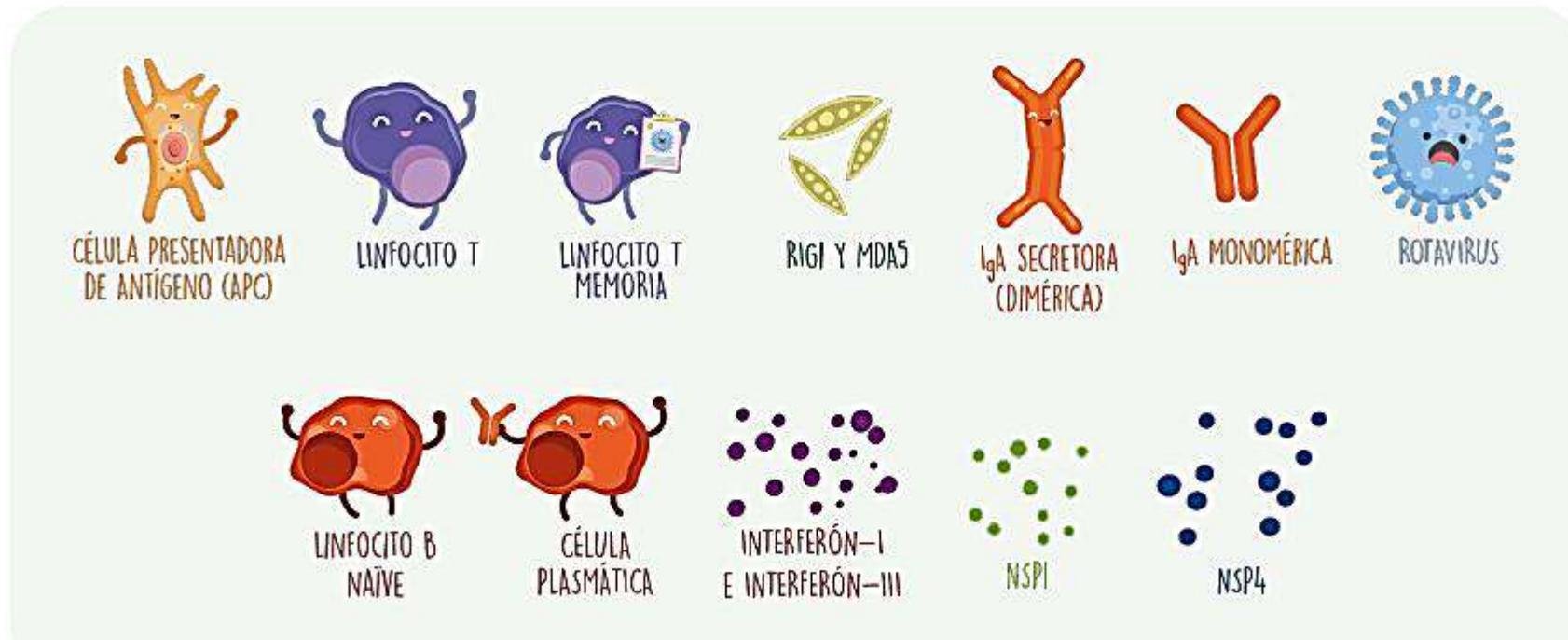
Los síntomas intestinales duran alrededor de 1 semana.^{2,3}



NP-ES-RVX-PPT-210001 (v2) 06/2021

RESPUESTA INMUNE FRENTE AL ROTAVIRUS

LEYENDA



06/2021

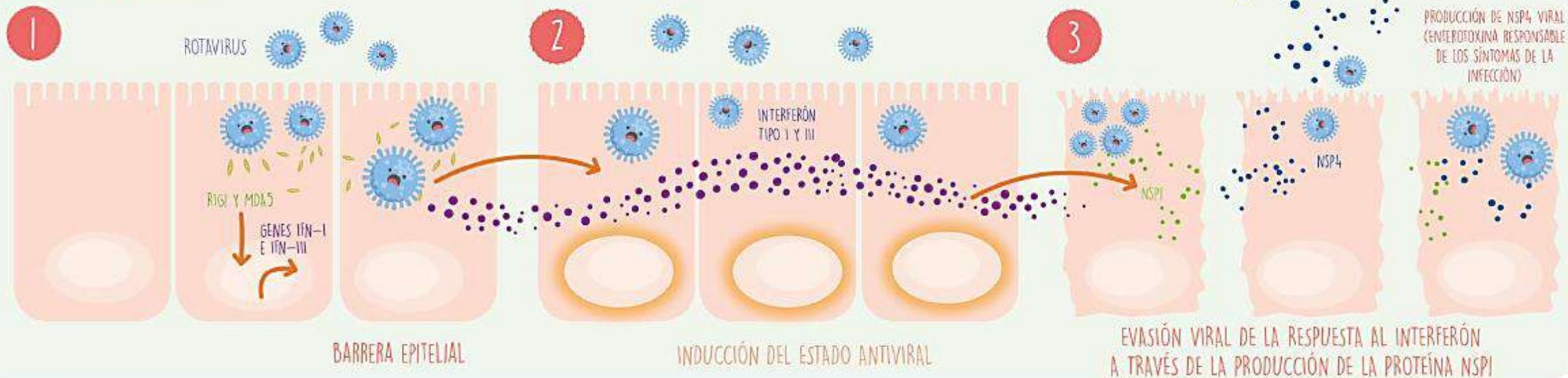
NP-ES-RVX-PPT-210001 (v2)

RIG-I (gen I inducible por ácido retinoico)

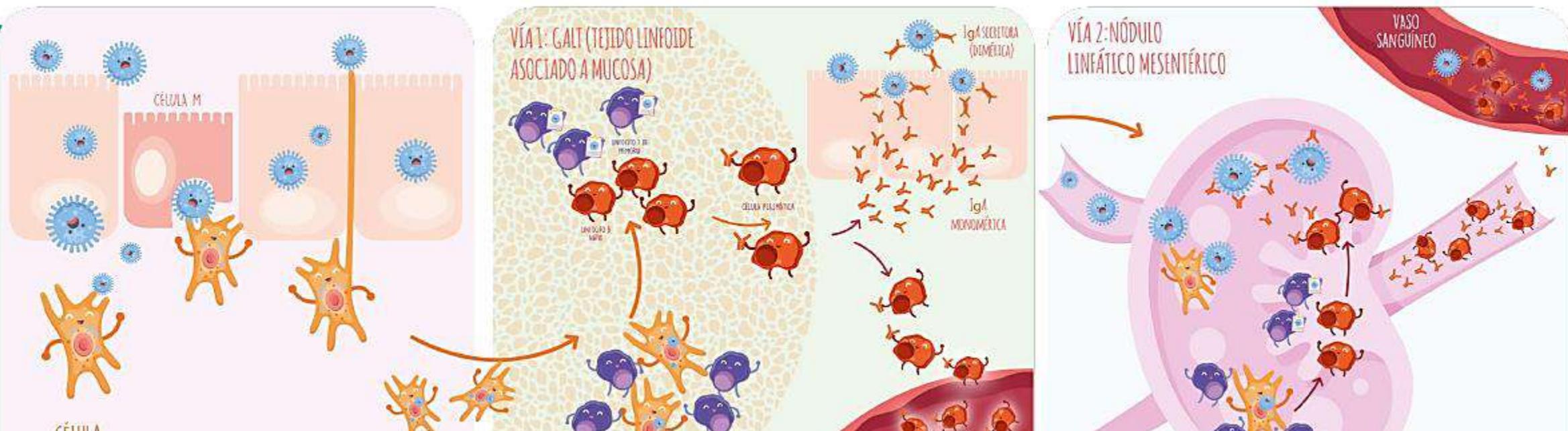
MDA5 (proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma)

RESPUESTA INMUNE INNATA

LUGAR DE LA INFECCIÓN



RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



RESPUESTA INMUNE: PROTECCIÓN CRUZADA¹

Además, los niños infectados por rotavirus son capaces de producir anticuerpos neutralizantes para genotipos diferentes del que infectan en primer lugar, demostrando la existencia de **protección heterotípica**.

PROTECCIÓN HETEROTÍPICA

La infección por un genotipo de rotavirus te proporciona una protección contra diferentes genotipos.



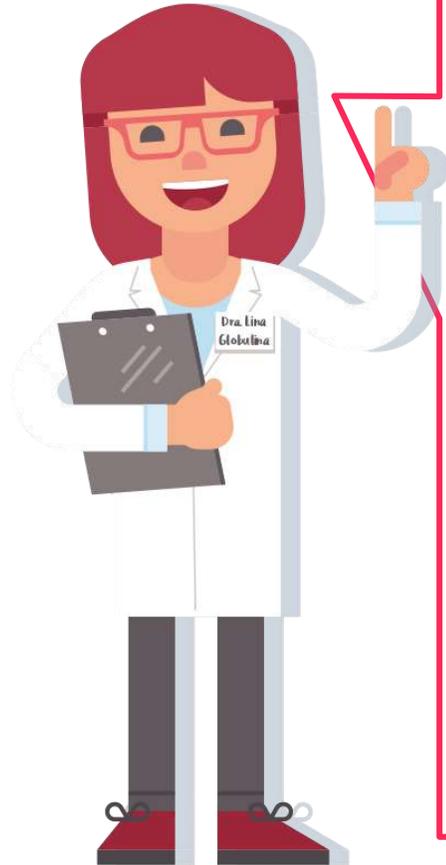
NP-ES-RVX-PPT-210001 (v2) 06/2021

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

- El rotavirus es la **principal causa de diarrea** grave en < 5 años.
- Es ubicuo, **altamente contagioso**, resistente y se transmite por la ruta oral-fecal.
- Es más frecuente en **invierno y primavera**.
- El rotavirus infecta los **enterocitos** donde se replica y libera la enterotoxina NSP4 que provoca la **alteración del epitelio** y es la responsable de los síntomas.
- Sus **síntomas más frecuentes** son: diarrea, fiebre, vómitos y malestar general, pudiendo conllevar complicaciones como la deshidratación y hospitalización.
- Activa tanto la **inmunidad innata** como la **adaptativa**.



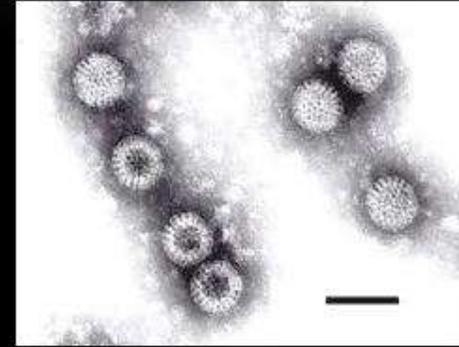
MENSAJES PARA LLEVAR A CASA



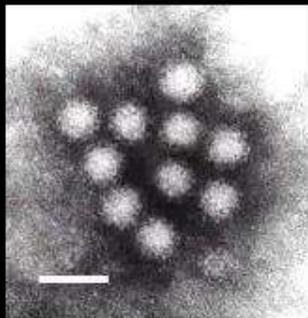
- El rotavirus es reconocido por los receptores intracitoplasmáticos **RIG-1** y **MDA-5**, activando la expresión de **IFN-I** e **IFN-III**.
- El rotavirus cuenta con un **mecanismo de escape** mediante la síntesis de **NSP1**.
- La **respuesta inmune adaptativa** es bastante **compleja** y no está del todo bien definida.
- Existen 3 vías de **presentación del antígeno**: a través de las **células dendríticas** o de las **células M**.
- La respuesta inmunitaria se produce tanto en el **GALT** como en el **nódulo linfático mesentérico**, provocando la producción de **IgA** principalmente.
- La **IgA** actúa a **diferentes niveles** para evitar la infección por rotavirus.
- Existe una **protección heterotípica** frente a diferentes genotipos.

Viruses associated with gastroenteritis

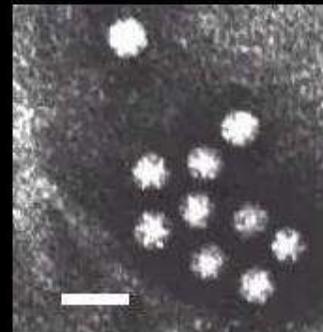
- Rotaviruses
- Caliciviruses
 - Noroviruses
 - Sapoviruses
- Astroviruses
- adenoviruses 40, 41



Rotaviruses

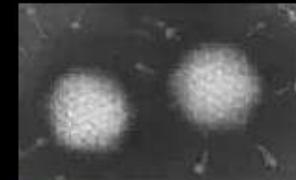


Noroviruses



Astroviruses

Adenoviruses



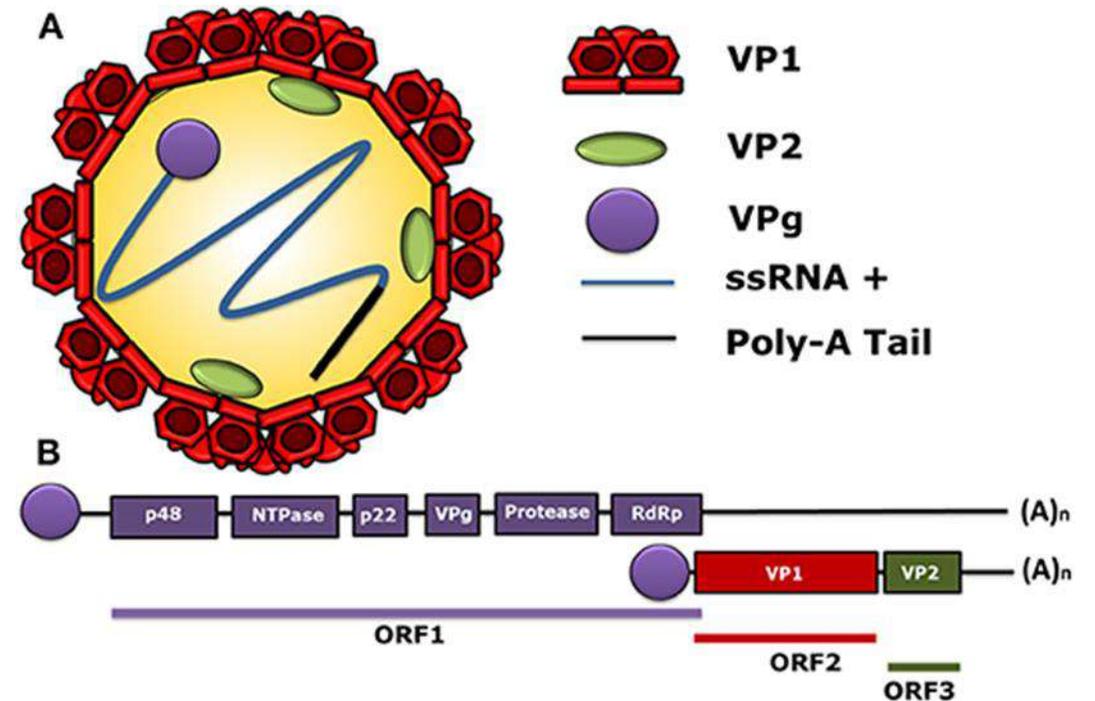
Norovirus

- El Norovirus (virus de Norwalk) se descubrió al observar al microscopio electrónico muestras de heces de adultos durante un brote de gastroenteritis aguda en Norwalk (Ohio, EE.UU.)



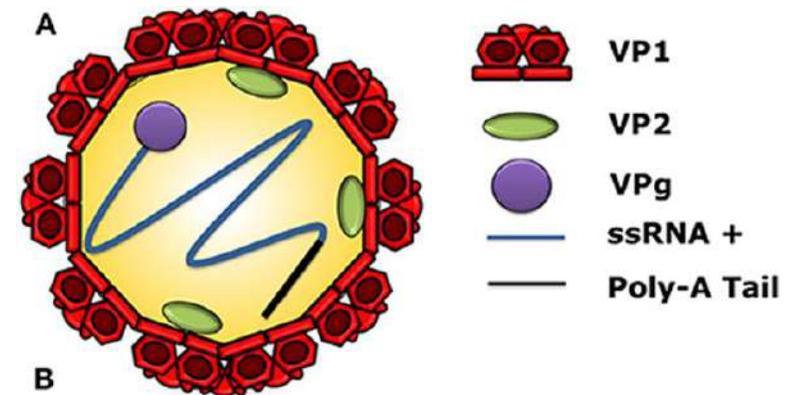
Estructura y replicación

- Su genoma es de ARN de cadena positiva.
- El genoma se encierra en una cápside desnuda.
- Genera un ARNm de expresión temprana y otro de expresión tardía.
- El ARNm de expresión temprana codifica una poliproteína que contiene una polimerasa de ARN.
- El ARNm tardío para la proteína de la cápside se transcribe del ARN de cadena negativa intermedio y la proteína se expresa como una única proteína.

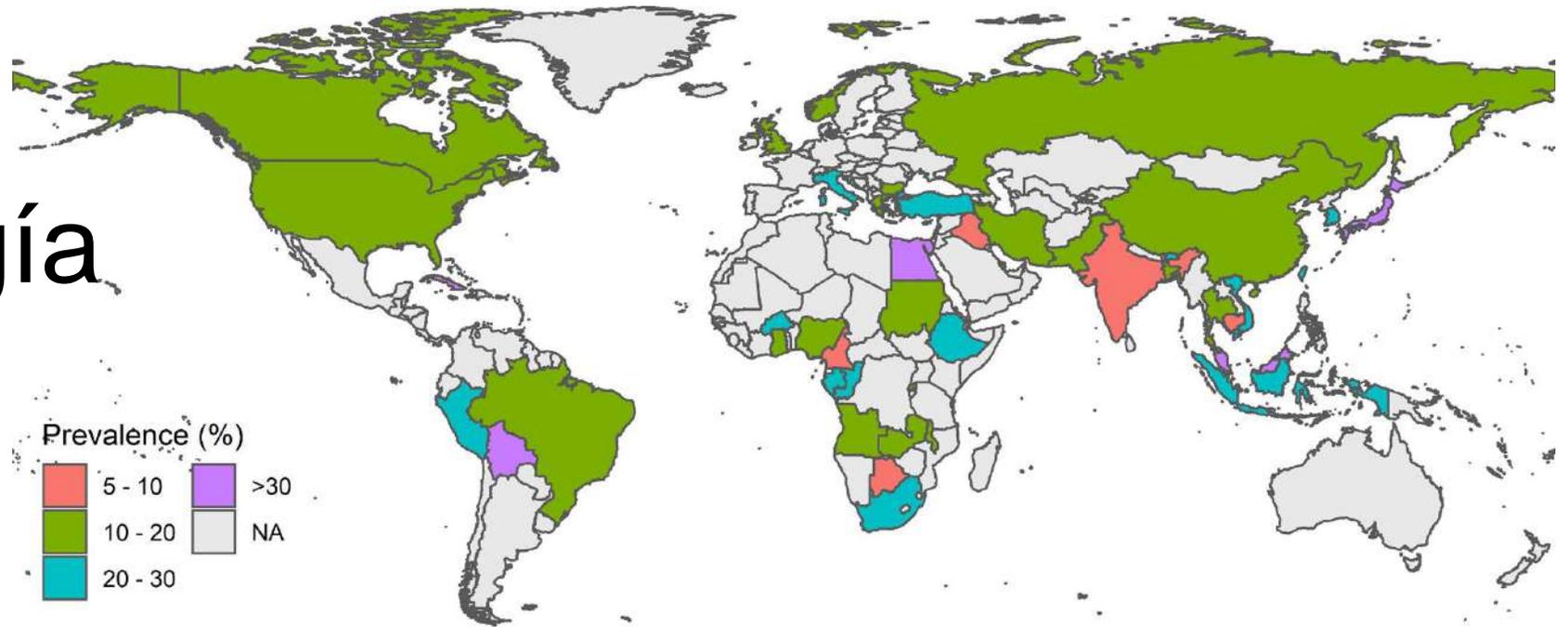


Patogenia

- El virus pone en peligro la función de la interfase intestinal pilosa, de modo que impide la correcta absorción de agua y nutrientes.
- La mucosa gástrica no sufre ninguna alteración histológica, pero el vaciado gástrico puede verse retrasado.
- Histologicamente hay vellosidades achatadas, vacuolización citoplasmica e infiltración por células mononucleares.
- La contaminación del virus puede continuar durante las dos semanas posteriores a la desaparición de los síntomas.

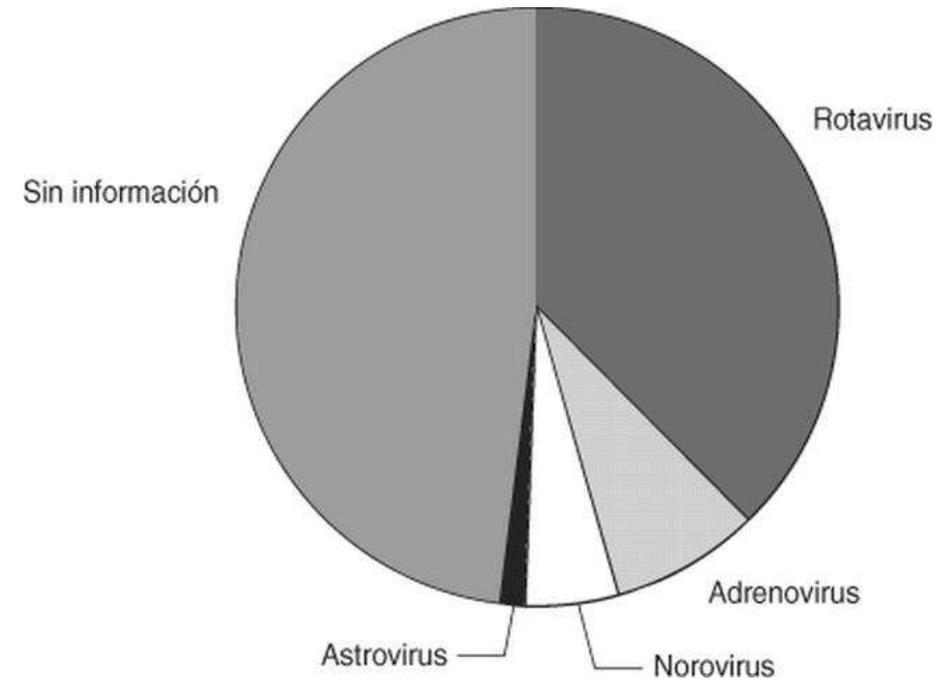


Epidemiología



- Provoca brotes de gastroenteritis que son el resultado de un foco común (p.ej., agua, marisco, ensalada y otras comidas)
- Se transmiten por vía fecal-oral.
- Pueden aparecer en cualquier época de año.
- Suelen afectar cruceros, restaurantes, escuelas, centros turísticos y hospitales.
- Se estima que aproximadamente un 50% de los brotes de gastroenteritis puede atribuirse a los norovirus.
- La inmunidad suele ser breve y es posible que no confiera protección alguna.
- Hasta un 70% de los niños estadounidenses presenta anticuerpos frente a los norovirus cuando alcanzan los 7 años de edad.

- Se puede presentar en cualquier época del año, aunque es más frecuente en el invierno y también después de inundaciones que dan como resultado contaminación del agua.
- Tanto las heces como el vomito son contagiosos.



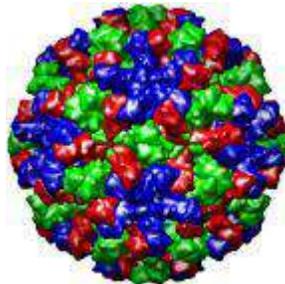
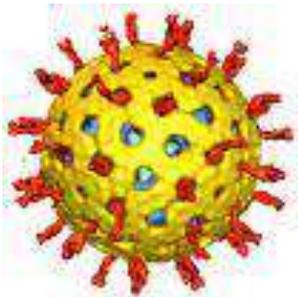
Cuadro clínico

- La infección produce diarrea de inicio agudo con náuseas y vómitos.
- Los espasmos abdominales y las náuseas son frecuentes en la población pediátrica.
- Las heces no presentan sangre.
- Hasta un tercio de pacientes puede presentar fiebre.

El período de incubación es de **24 a 48 horas**.
La enfermedad suele remitir en un plazo de **12 a 60 horas sin complicaciones**.



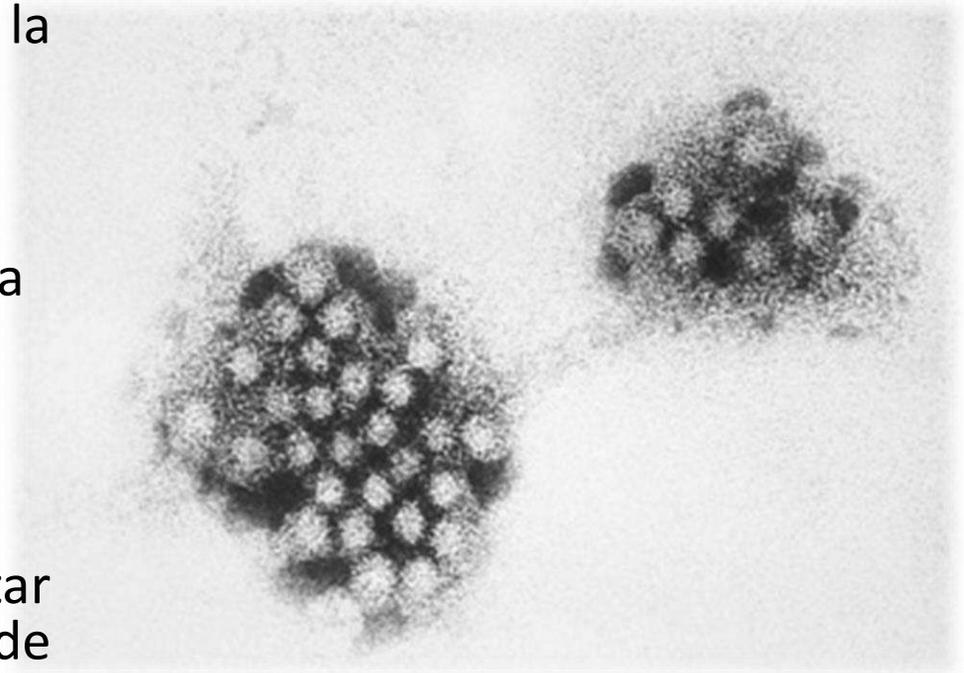
- Las infecciones por este tipo de virus son menos severas que las del rotavirus en los niños, pero son más serias en los adultos.
- Una característica de este virus es que la enfermedad se presenta muy rápido y que los afectados son personas de todas las edades.

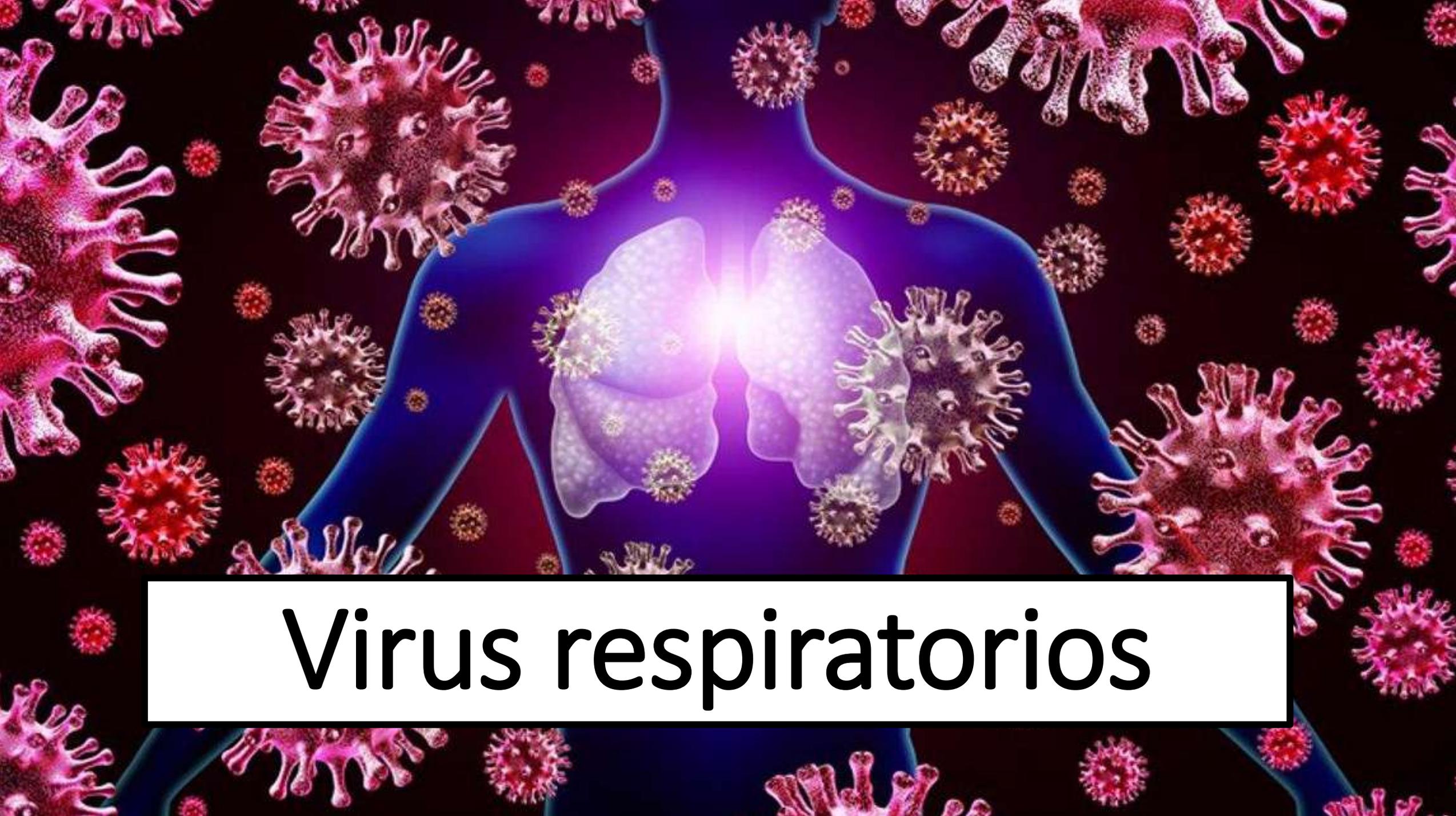


- Las infecciones por este tipo de virus son menos severas que las del rotavirus en los niños, pero son más serias en los adultos.
- Una característica de este virus es que la enfermedad se presenta muy rápido y que los afectados son personas de todas las edades.

Diagnóstico de laboratorio

- La aplicación de la PCR-RT a la detección del genoma noroviral en muestras de heces o emesis ha potenciado la velocidad y la detección del virus en los brotes.
- Este virus no se ha podido cultivar en laboratorio
- Se puede recurrir a la microscopia inmunoeléctronica para concentrar e identificar los virus en las heces.
- El diagnostico se puede confirmar por medio de pruebas serológicas.
- Los anticuerpos frente al virus se pueden detectar mediante las técnicas de RIA(pruebas de radioinmunoensayo) o ELISA.

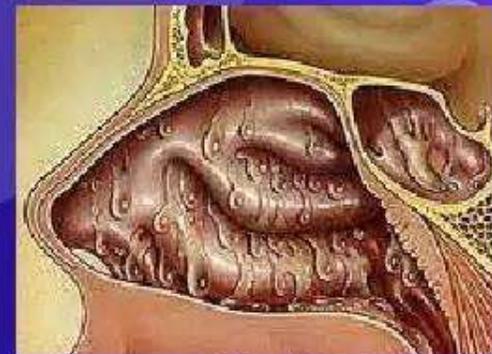




Virus respiratorios

Definición

- Los rinovirus son la causa más importante del **resfriado común** y las infecciones de las vías respiratorias superiores.
- Sin embargo, estas infecciones remiten de manera espontánea y no provocan ningún cuadro grave.

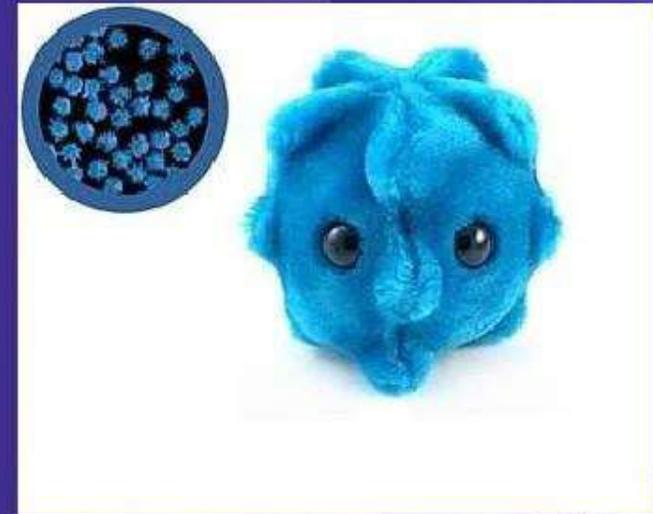


Epidemiología

- Distribución amplia, mundial, universal. La infección alcanza su nivel máximo en niños ancianos y lactantes.
- Las aglomeraciones y los sitios donde conviven muchos individuos facilitan la diseminación ya que al estornudar se contamina el medio ambiente.
- Se distribuyen más en Otoño y Primavera.
- La infección en fumadores es ligeramente más grave.

Agente Causal

- Familia: *Picornaviridae*
- ARN m.c. lineal +
- Icosaedrico
- Desnudos
- 150 serotipos
- 18 a 30 nm
- 4 Proteínas Virales: VP1-VP4



Patogenia

- La infección se propaga por aerosoles, manos y fomites.
- Temperatura optima: 33 grados.
- El virus se adhiere al ICAM 1
- Las células infectadas segregan bradiquinina e histamina.
- El interferón, que se sintetiza como respuesta a la infección, puede limitar la progresión de esta y contribuir a los síntomas.



Cuadro Clínico



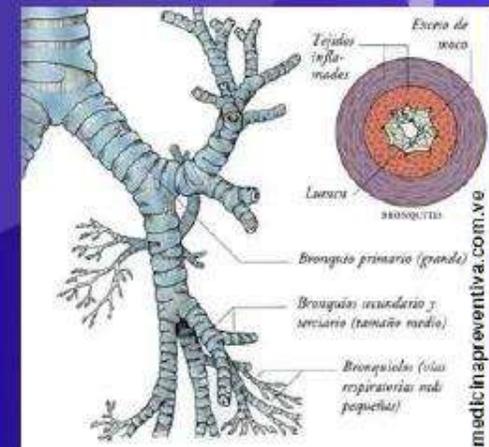
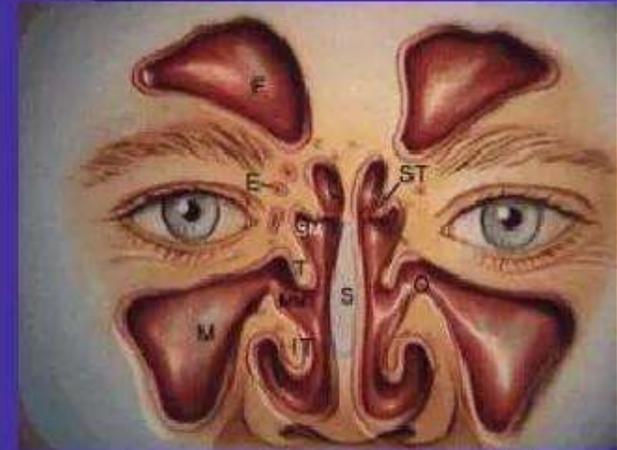
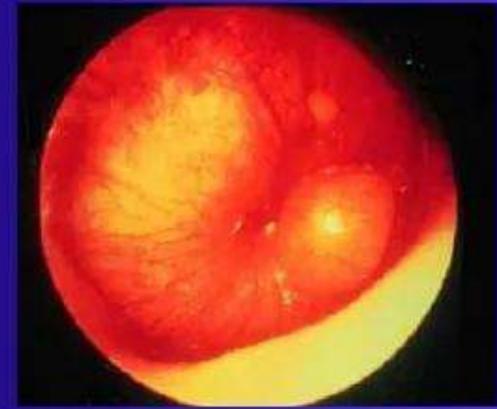
- Periodo de incubación de dos a tres días
- Ataque al estado general
- Rinorrea
- Estornudos
- Cefalea
- Mialgias y Artralgias





Complicaciones

- Otitis Media
- Sinusitis
- Epistaxis
- Síndrome de Reye
- Neumonía



Diagnóstico

- Clínico - Epidemiológico
- Pronóstico: Bueno.



Tratamiento

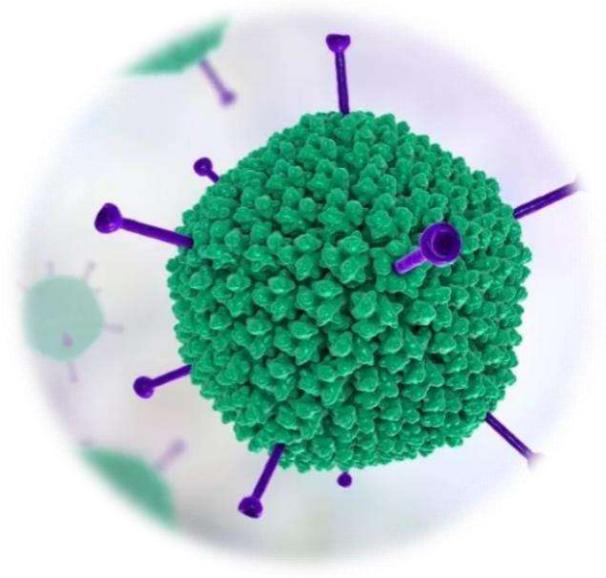


- Acetaminofen Jarabe: Tratamiento asintomático.
- Antihistaminicos
- Mejora el estado general del paciente.
- Los estudios rigurosos acerca del tratamiento con vitamina C no han demostrado que sea eficaz.

Profilaxis



- Uso de cubrebocas
- Evitar hacinamiento
- No saludar de beso ni de mano
- Los Virus son incapaces de sobrevivir a medios ácidos.
- No administrar Aspirina
- Las secreciones nasales pueden contener hasta 1000 virus.



ADENOVIRUS

ADENOVIRUS

. Virus con ADN bicatenario lineal, desnudos.

• Nucleocápside icosaédrica.

• género Mastadenovirus 51 serotipos

Infecciones :

respiratorias

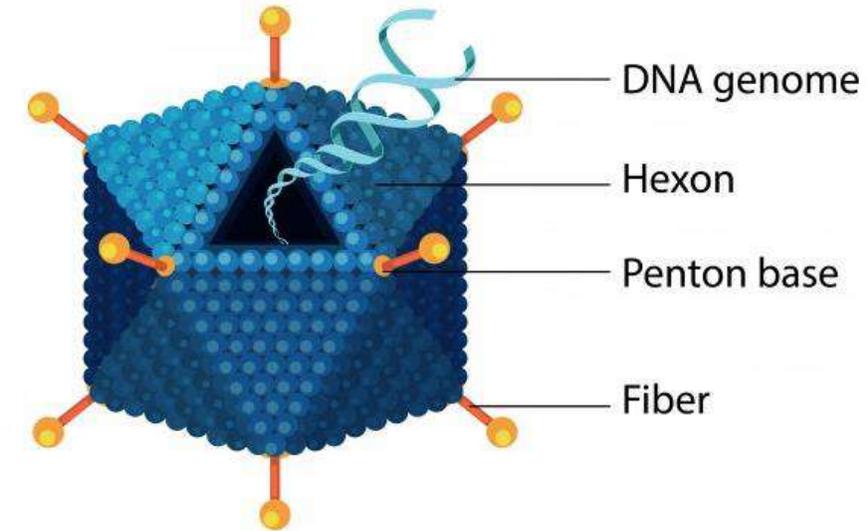
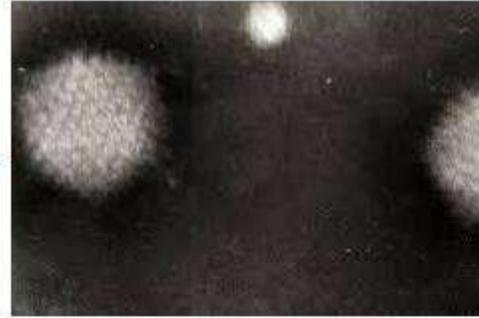
oculares

gastrointestinales

persistentes en tejido linfoide y riñón.

. Estables a pH ácido, secreciones gástricas y biliares.

• Gran variabilidad antigénica. Respuesta inmune específica de serotipo.



SECUELAS DE LAS BRONQUIOLITIS VIRALES (PREFERENTEMENTE POR ADENOVIRUS)

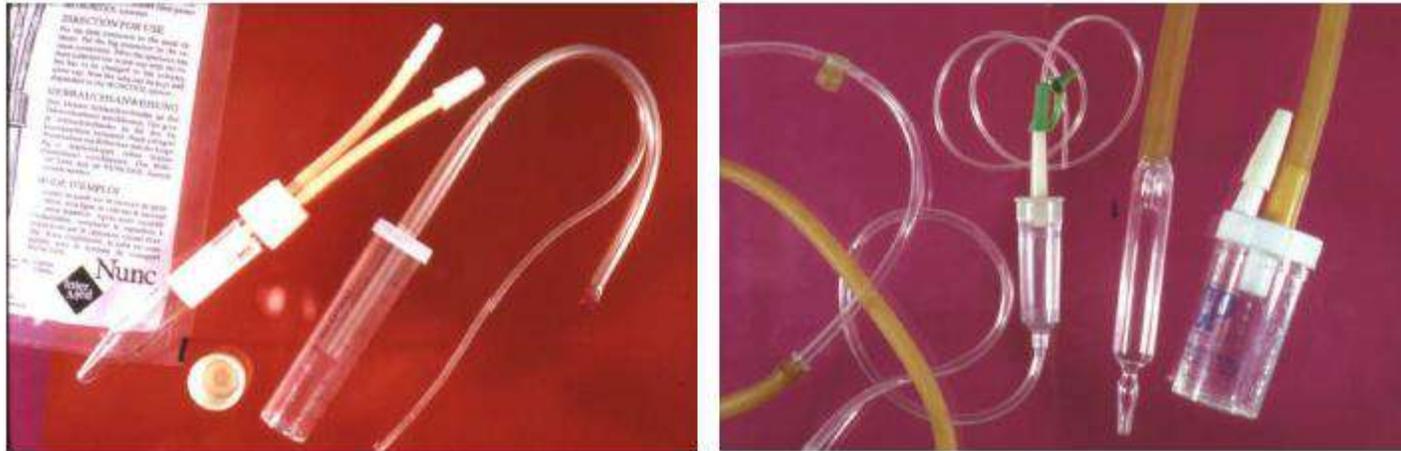
- . HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL.**
- . ATELECTASIAS.** *colapso completo o parcial del pulmón entero o de una parte (lóbulo) del pulmón.*
- . BRONQUIECTASIAS.**
- . FIBROSIS INTERSTICIAL.**
- . BRONQUIOLITIS OBLITERANTE.**
- . SÍNDROME DEL PULMÓN HIPERLÚCIDO.**

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

Aspirado nasofaríngeo

Muestra de elección para este tipo de estudios:

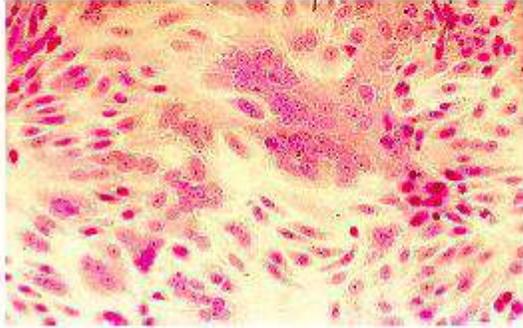
- Se aspiran las secreciones con sonda K30 o K33.
- Se recolectan en frasco estéril con tapón a rosca, arrastrándolas con 1ml de solución fisiológica estéril.



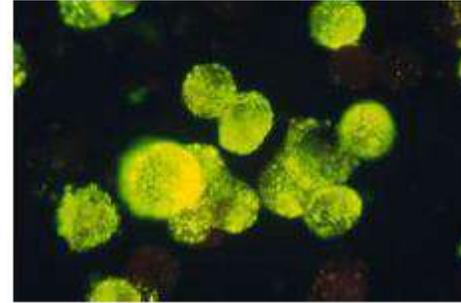
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO DIRECTO

Aislamiento en cultivo celular



Antígenos por IF



ANF



Detección de ac. nucleicos
RT-PCR, hibridación, etc

1.1 Los coronavirus

Los coronavirus son virus envueltos con un genoma RNA de cadena sencilla de polaridad positiva.

Su nombre deriva de la imagen del virus por microscopía electrónica, en la que pueden observarse unas espículas que sobresalen de la envoltura vírica y que le dan aspecto de corona solar.

Los coronavirus que afectan al ser humano se clasifican según el **Virus Taxonomy: 2018b Release** <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> en el Orden *Nidovirales*, la familia *Coronaviridae* y la subfamilia *Orthocoronavirinae*, en la que se describen cuatro géneros (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus*).

Los coronavirus afectan a aves y mamíferos causando infecciones respiratorias e intestinales.

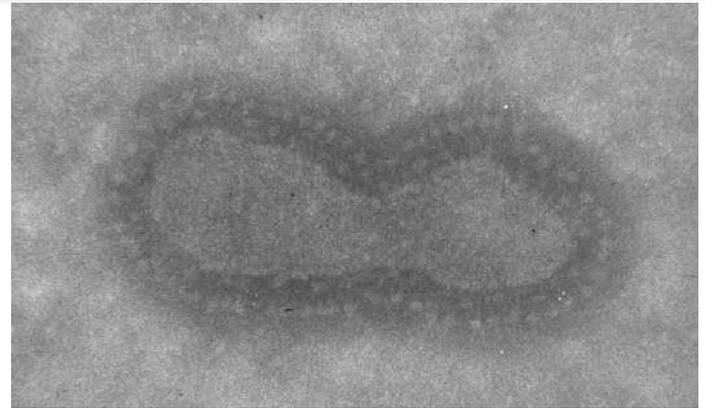


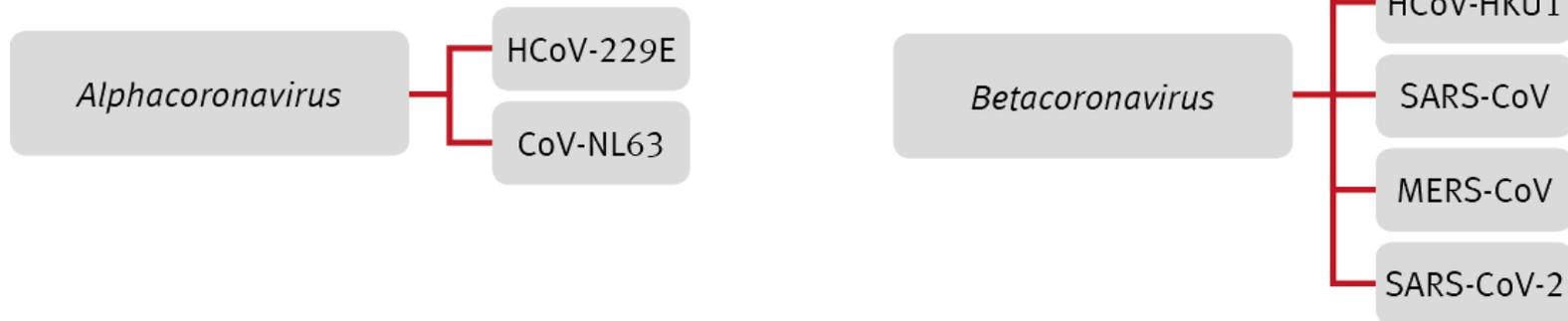
Imagen cedida por Núria Rabella. Colección personal.



[Luke Jerram](#) ha creado una escultura de cristal del coronavirus –COVID-19– como homenaje al enorme esfuerzo científico y médico realizado a nivel mundial para combatir la pandemia, <https://youtu.be/DdZBYKnSPeo>

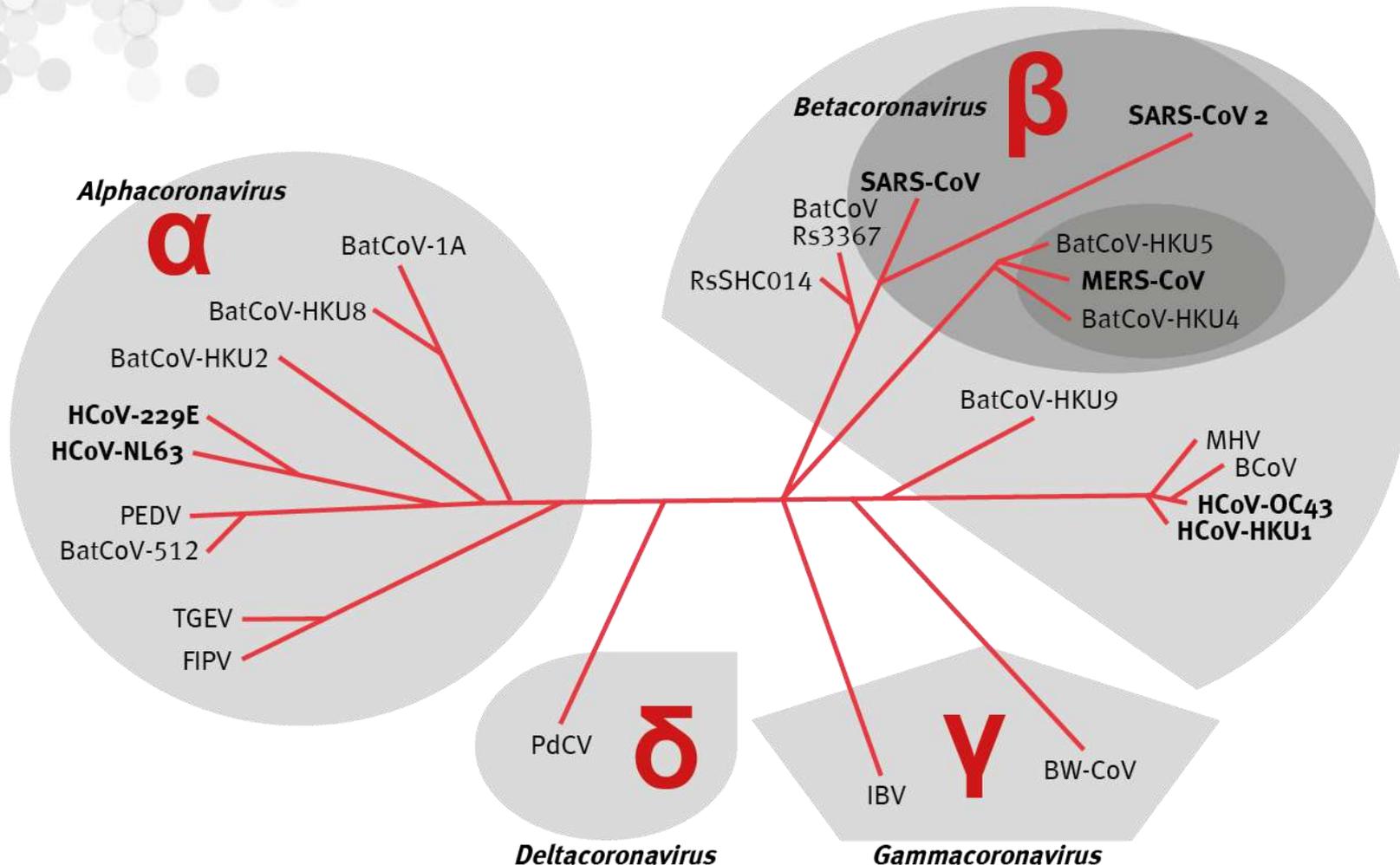
2. Los coronavirus (CoV)

- Los coronavirus que afectan al ser humano pertenecen a dos géneros diferentes: *Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus*.
- Actualmente hay 7 coronavirus que pueden infectar a humanos:



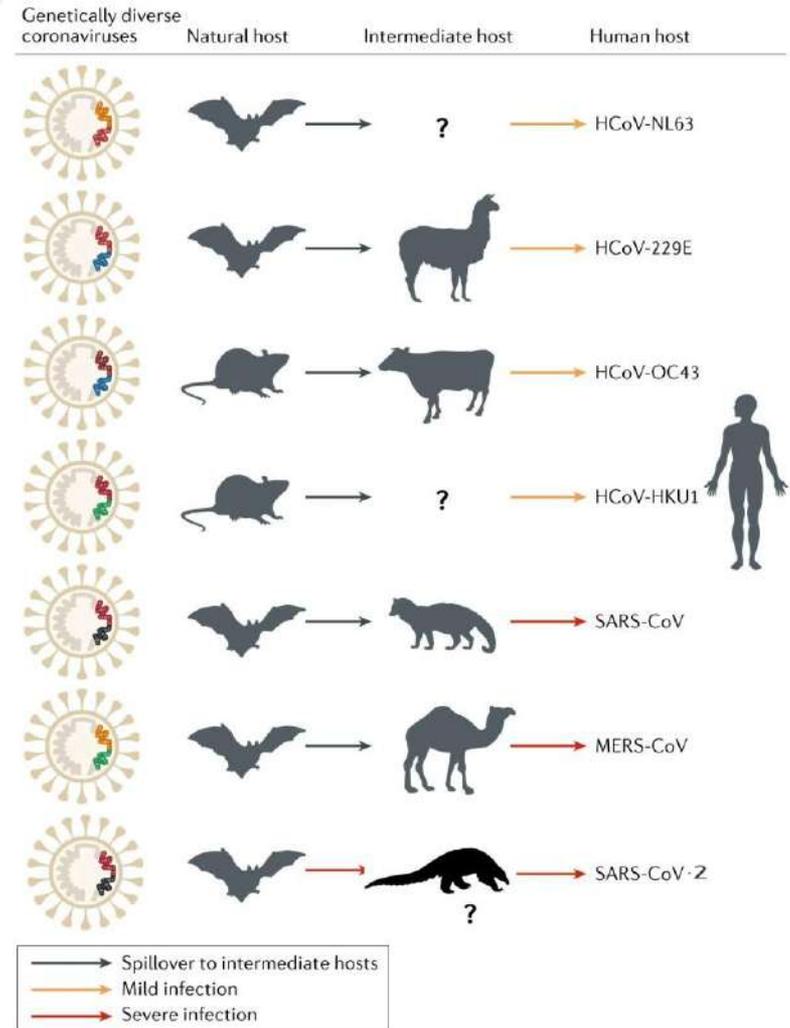
- Los coronavirus HCoV-229E, CoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 son responsables del 15% al 30% de los resfriados comunes.
- Los coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 están relacionados con un **síndrome respiratorio agudo grave**.

2. Árbol filogenético de la subfamilia *Orthocoronavirinae*



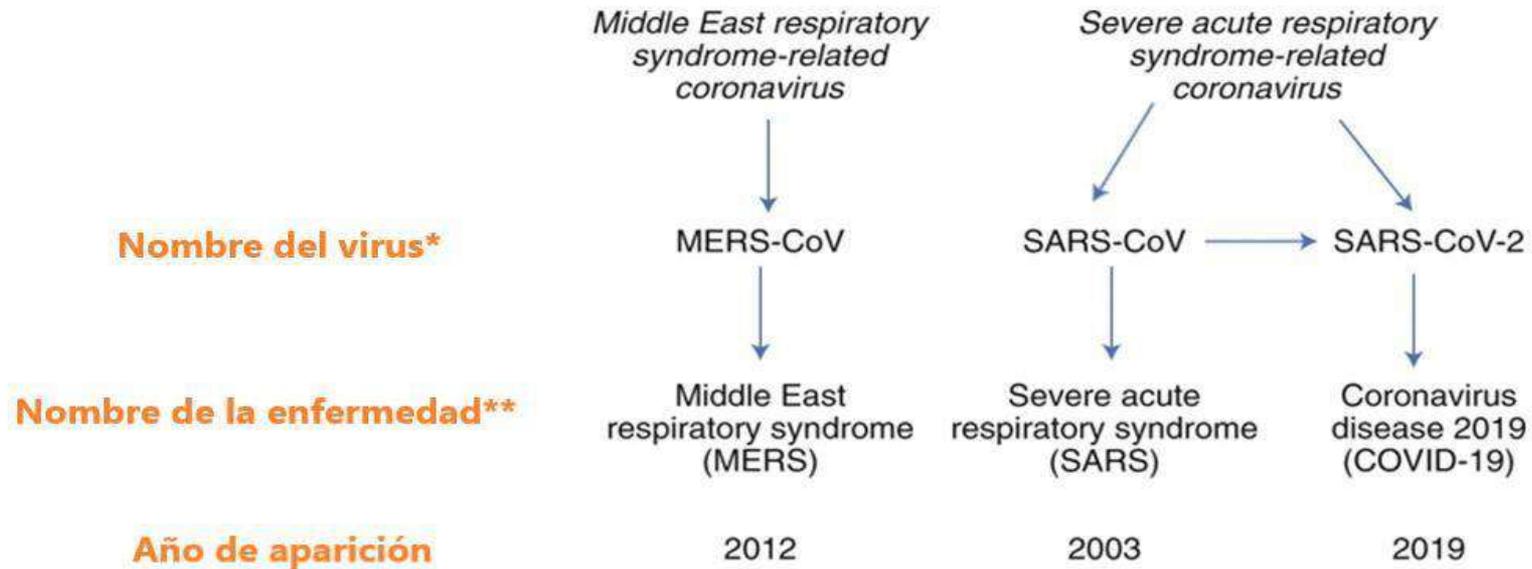
3. Origen de los coronavirus

- Los coronavirus son **virus zoonóticos** (virus que transmiten una enfermedad infecciosa de los animales, generalmente vertebrados, a los humanos). Muchos tienen su huésped natural en el murciélago.
- Necesitan un huésped intermedio para infectar al hombre: el SARS-CoV lo tuvo en la civeta; el MERS-CoV, en el dromedario; y se cree que el del SARS-CoV-2 podría ser el pangolín.
- Los principales mecanismos de evolución de los coronavirus son las mutaciones puntuales y la recombinación de fragmentos de genoma debido a la **coinfeción de dos o más cepas del virus en un mismo huésped**.



Modificado de Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* .17, 181-192 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.

4. Coronavirus y el síndrome respiratorio agudo grave

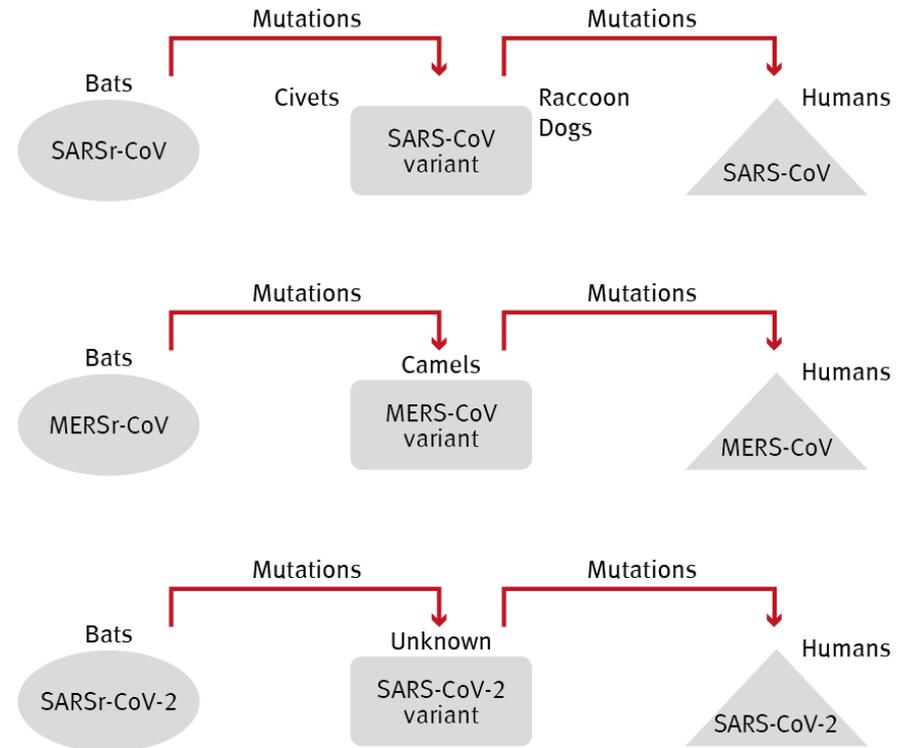


* Nombres dados por el Grupo de estudio Coronaviridae (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de Virus IIVTV-CSG.

** Nombres dados por la organización Mundial de la Salud, **WHO**.

5. Origen y evolución SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2

- Los **tres virus** implicados en síndromes respiratorios agudos graves existían en los murciélagos antes de adquirir mutaciones y afectar a los huéspedes intermedios y, en última instancia, a los humanos.
- La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es idéntica en un 96,2% al coronavirus Bat RaVG13 de **murciélago**, y es muy próxima filogenéticamente a la del SARS-CoV, con la que comparte identidad al 79,5%.



Ashour, Elkhatib, Rahman, Elshabrawy. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, 2020 9,186
<https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>.

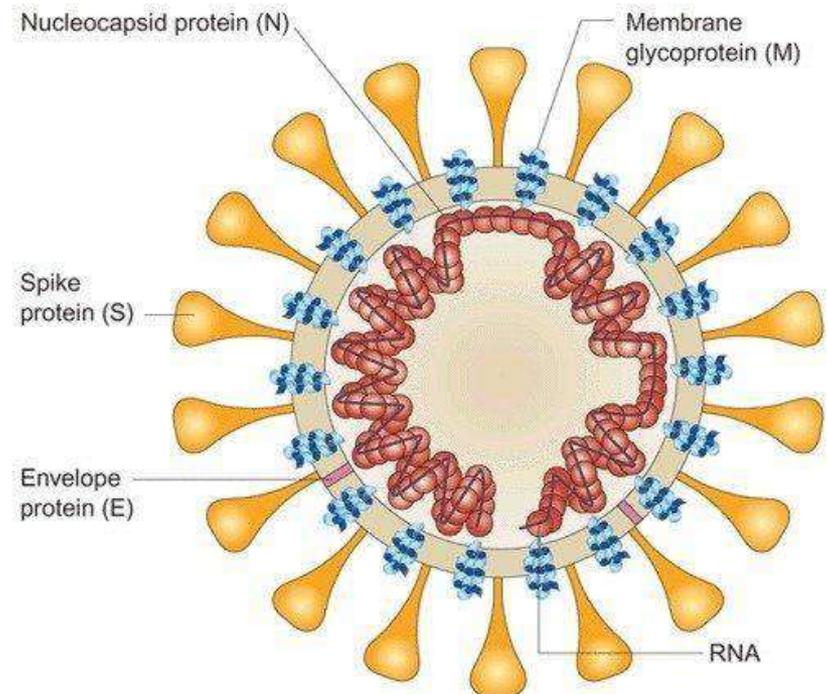
6. Características estructurales del SARS-CoV-2

Su genoma es una cadena sencilla de RNA, de sentido positivo, que está empaquetado junto con la **proteína N** formando una estructura helicoidal (la nucleocápside).

En la envoltura viral se encuentran al menos otras tres proteínas:

- **Proteína M** de membrana.
- **Proteína E** implicada en el ensamblaje de la partícula viral y en la liberación de los nuevos virus.
- **Proteína S**, que comprende dos subunidades funcionales responsables de la unión con el receptor de la célula huésped (S1) y de la fusión de la envoltura con la membrana celular (S2).

Estas tres proteínas de la superficie están incrustadas en una envoltura de doble capa lipídica derivada de la célula huésped.



Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nature medicine*, 10(12 Suppl), 88-97. <https://doi.org/10.1038/nm1143>.

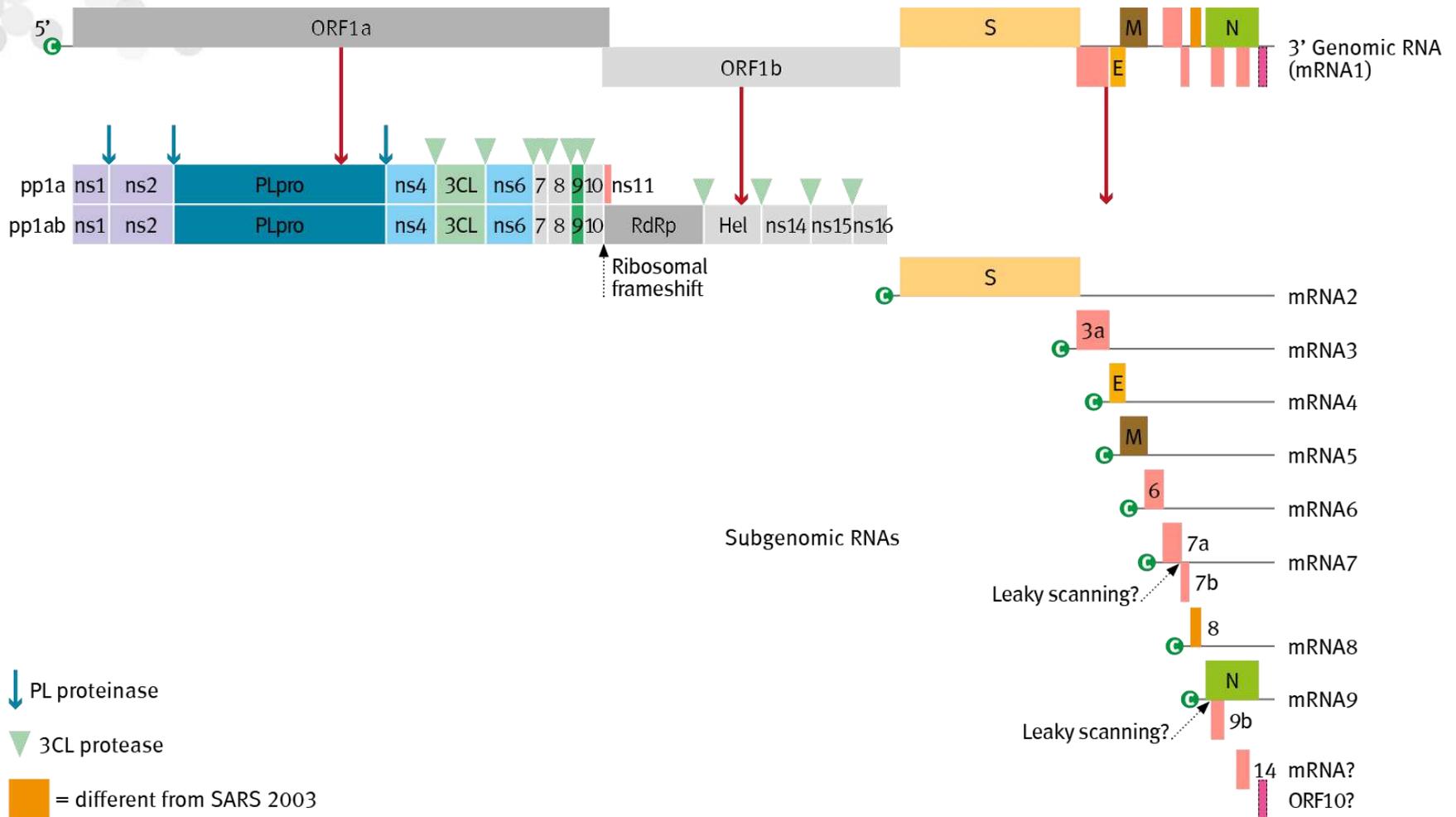
7. Características antigénicas del SARS-CoV-2

La mayoría de las proteínas de los coronavirus tienen propiedades antigénicas, especialmente:

- La **proteína S**, que es la principal inductora de la producción de anticuerpos neutralizantes.
- La **proteína M**, que induce la producción de anticuerpos neutralizantes que actúan en presencia del complemento.
- La **proteína N**, que es el antígeno dominante durante la infección e induce unos anticuerpos que tienen un limitado papel protector. Su aplicación es muy útil para el diagnóstico serológico.

Se ha descrito variabilidad en el gen de la proteína S, tanto por mutaciones como por recombinaciones y como consecuencia cambios antigénicos. Las consecuencias de esta variabilidad están por definir.

8.1 Genoma del SARS-CoV-2



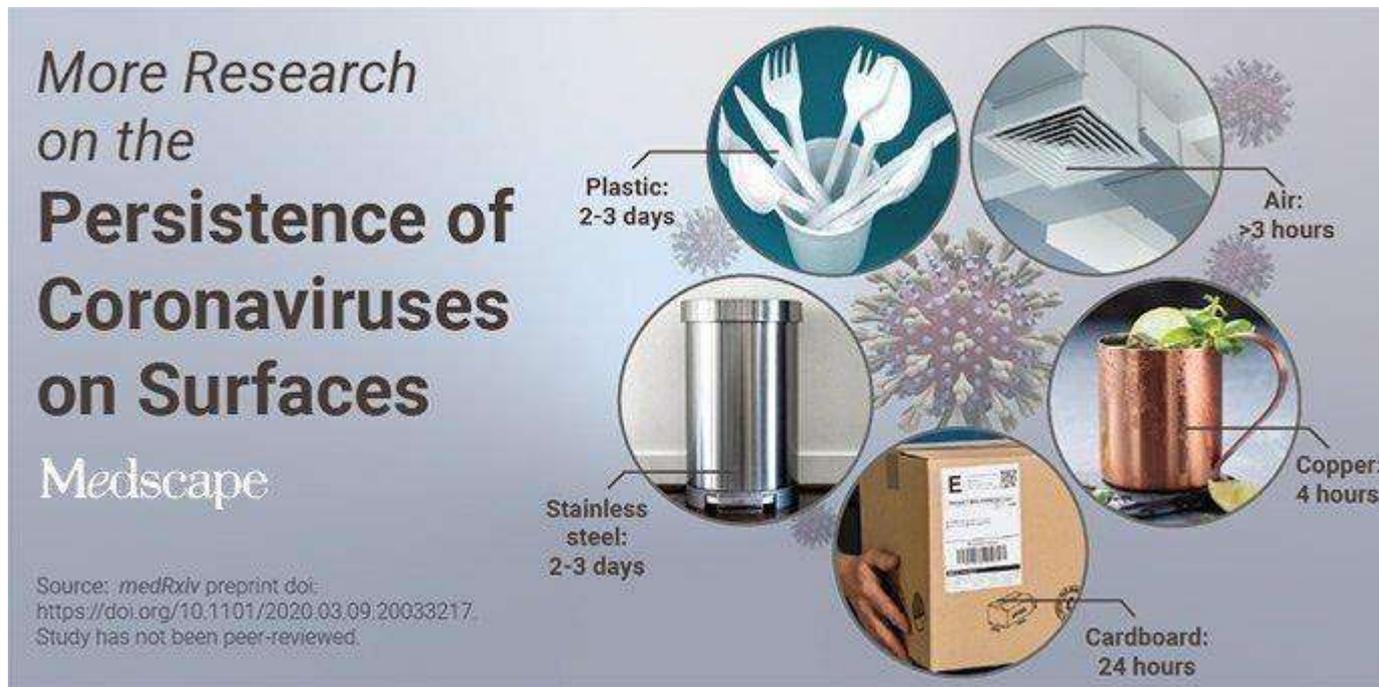
8.2 Genoma del SARS-CoV-2

- El genoma de los coronavirus es el más largo conocido entre los virus con genoma RNA. Posee alrededor de 30.000 genes.
- Los fragmentos del genoma ORF1a y ORF1b codifican dos poliproteínas pp1a/pp1ab que son procesadas por una proteasa vírica dando lugar a 16 proteínas víricas no estructurales (nsp) y a la formación del complejo replicasa-transcriptasa (RTC), indispensable en la replicación viral.
- Entre las proteínas no estructurales, cabe destacar la nsp14, que es una 3'-5' exorribonucleasa que parece tener una función de corrección de errores del RTC.
- El resto de los fragmentos codifican las proteínas estructurales víricas S, M, E y N y otras proteínas accesorias.

9. Estabilidad del SARS-CoV-2

El virus puede permanecer viable e infeccioso durante horas en aerosoles y durante días en superficies. El tiempo de permanencia depende de la carga vírica inicial.

(Van Doremalen N, et al. N Engl J Med. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973>.)



10. Inactivación del SARS-CoV-2

- La desinfección de las superficies con hipoclorito sódico al 0,1% o etanol del 62 al 71% durante un minuto reduce significativamente la infectividad de los coronavirus en general, y se cree que se produce un efecto similar con el SARS-CoV-2.

(G. Kampf. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 104 (2020), 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>).

- Las temperaturas de **60 °C** durante 30', 65 °C durante 15' y 80 °C durante 1' reducen significativamente la infectividad de los coronavirus.

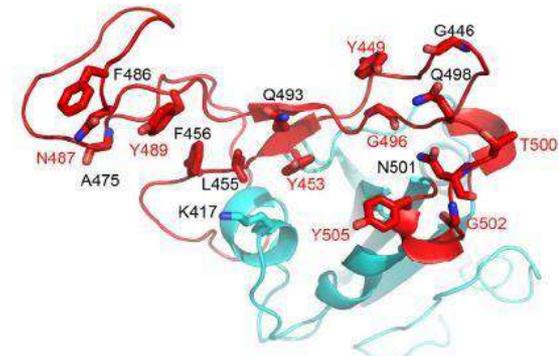
(Kampf, et al. (2020). Inactivation of coronaviruses by heat. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35050.26564/1>).

- Los valores de pH del medio de 3 a 10 no influyen en la estabilidad del SARS-CoV-2.

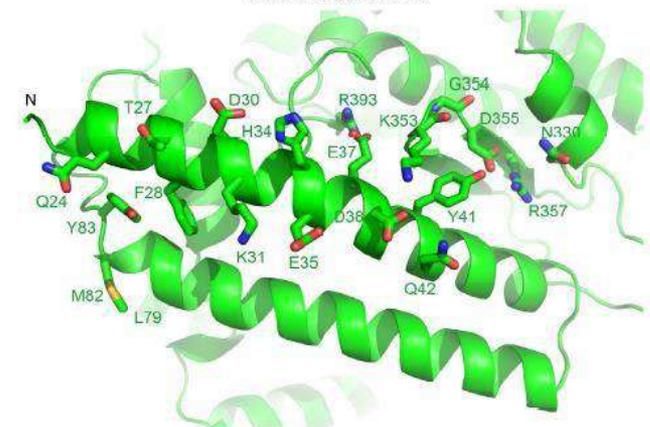
(Chin AWH, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. The Lancet Microbe 2020. Published Online April 2, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)).

11. Infección por SARS-CoV-2. Puerta de entrada

- Cada coronavirus tiene un receptor específico para la entrada en la célula. El receptor para el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 es la proteína ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), pero a diferencia del primero, la proteína S del SARS-CoV-2 tiene mayor afinidad con el receptor.
- En humanos, la ACE2 está presente **abundantemente en las células epiteliales alveolares pulmonares y en enterocitos del intestino delgado.**
- Además, la ACE2 está presente en las células endoteliales y en las células del **músculo liso arterial de otros órganos, como el corazón y el riñón.**



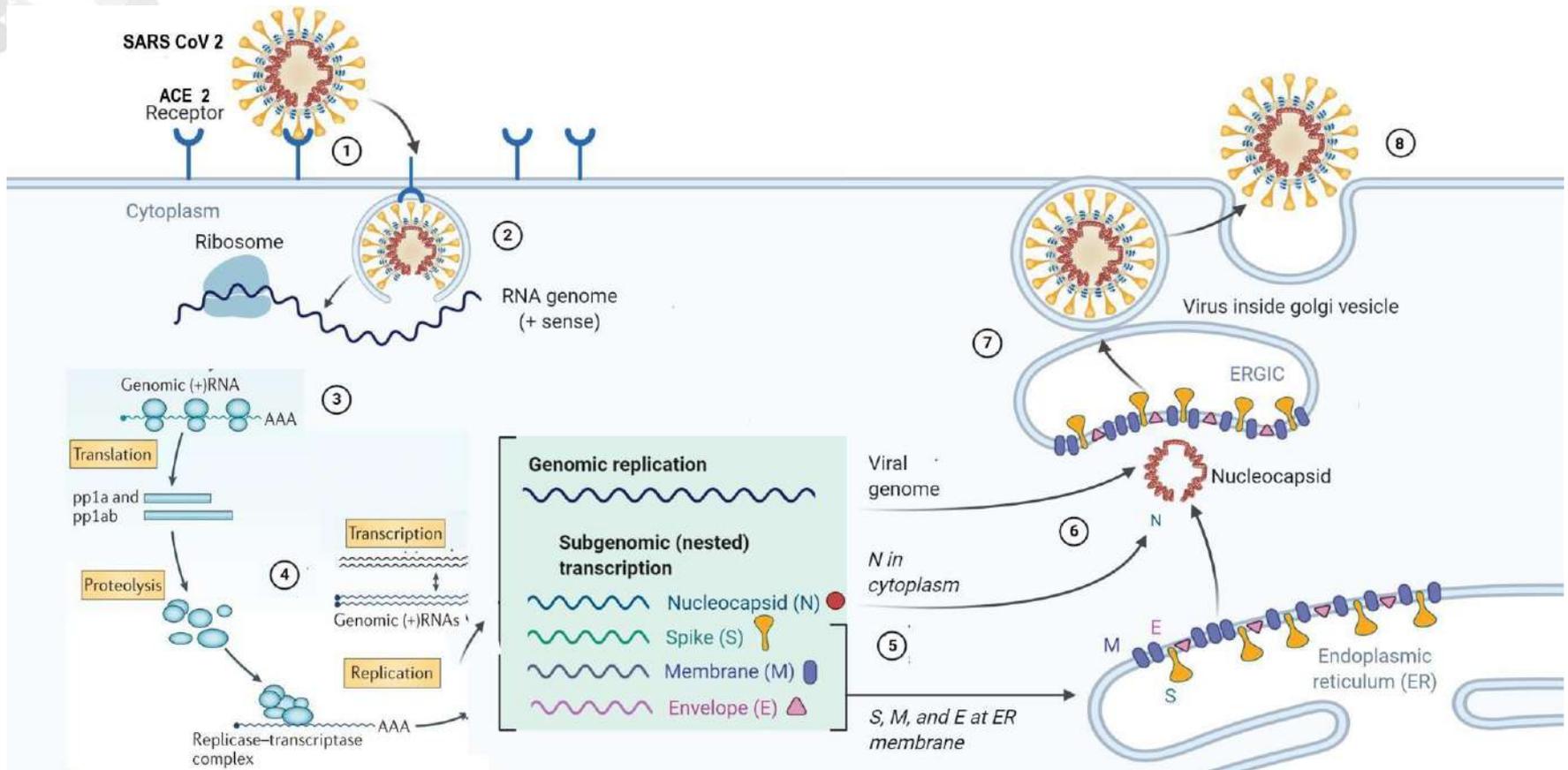
SARS-CoV-2 RBD



human ACE2

Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.

12. Replicación del SARS-CoV-2



Modificado de Peiris JS, Guan Y, Yuen K Y (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nature medicine*, 10(12 Suppl), 88-97.
<https://doi.org/10.1038/nm1143> y <https://blog.labtag.com/deciphering-the-biology-of-the-2019-coronavirus>.

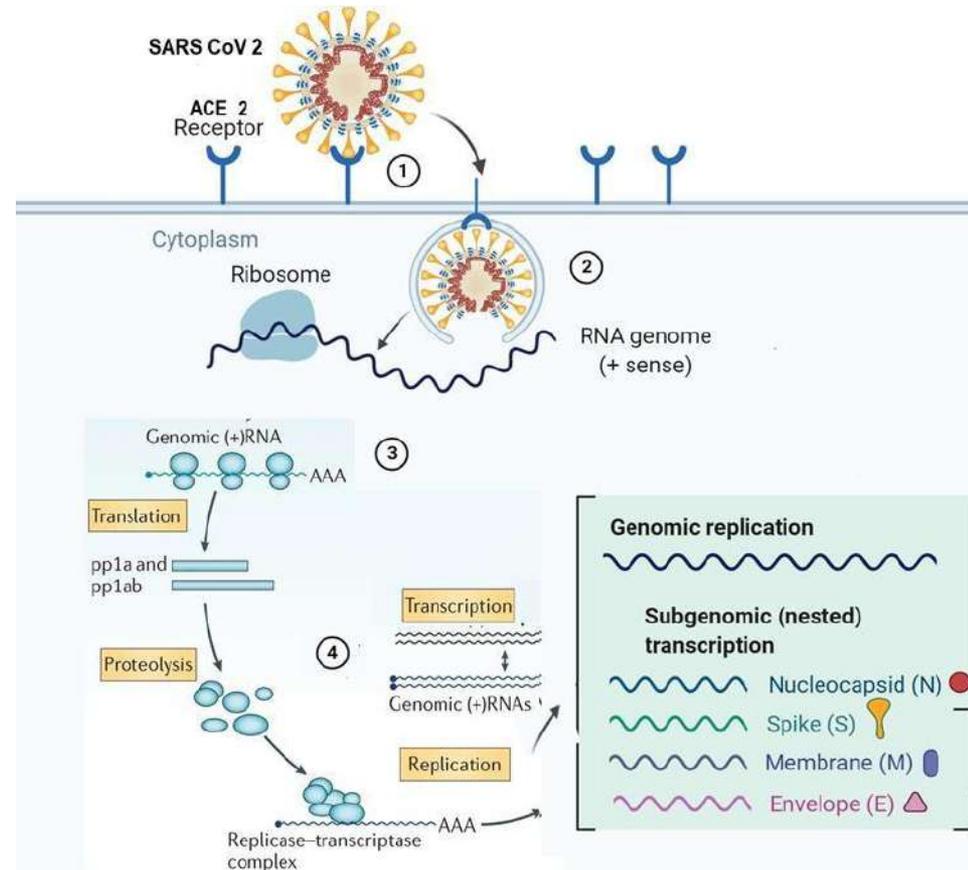
13.1 Ciclo de replicación del SARS-CoV-2

1- El virión, a través de la **proteína S**, se une al receptor celular ACE2.

2 La envoltura vírica y la membrana celular se fusionan gracias a la **proteína S**, el virus penetra en la célula por endocitosis y el genoma viral se libera en el citoplasma.

3 El genoma (que se comporta como RNA mensajero) se traduce dando lugar a dos poliproteínas que se procesan autoproteolíticamente dando lugar al complejo replicasa-transcriptasa que regula la replicación viral.

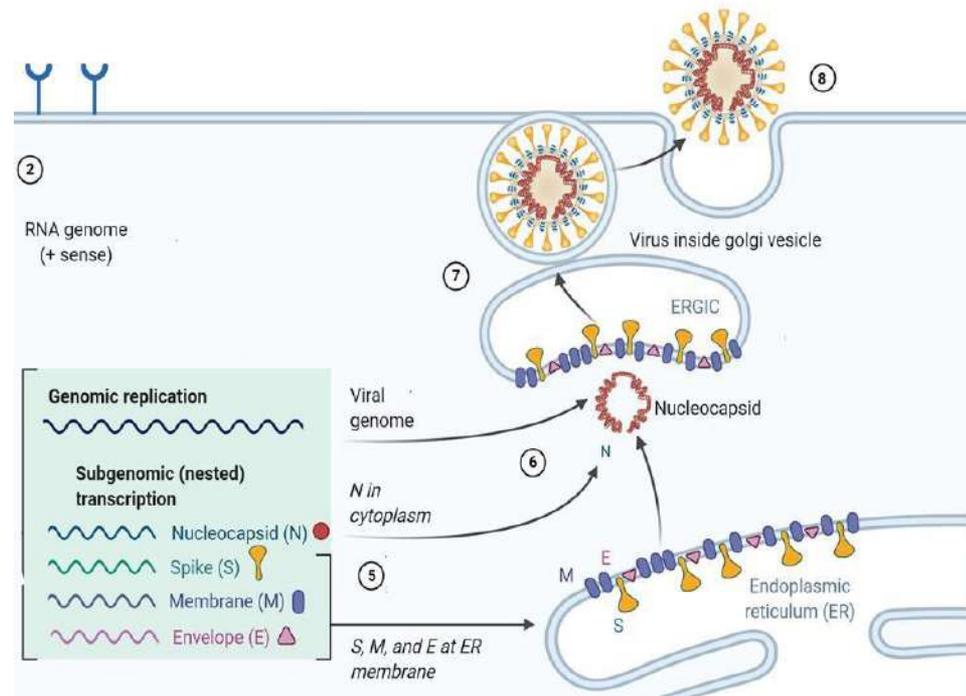
4- El genoma se replica produciendo copias de sí mismo, y se transcribe dando lugar a las glicoproteínas de la envoltura (**M**, **E**, **S**) y a la proteína de la cápside (**N**).



Modificado de Peiris JS, Guan Y, Yuen K Y (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nature medicine*, 10(12 Suppl), 88-97.
<https://doi.org/10.1038/nm1143> y <https://blog.labtag.com/deciphering-the-biology-of-the-2019-coronavirus>.

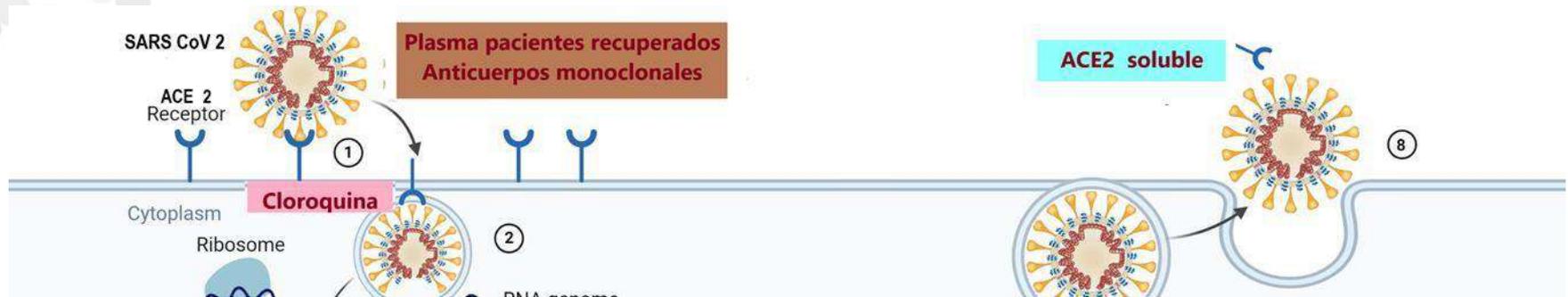
13.2 Ciclo de replicación del SARS-CoV-2

5. . Las glicoproteínas de la envoltura viral se insertan en las membranas del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi.
6. . La **proteína N** y el RNA genómico se asocian formando la nueva nucleocápside.
7. . La nucleocápside es transportada a través de las membranas del aparato de Golgi modificado con las proteínas del virus (**proteína M, proteína E y proteína S**) donde adquiere la envoltura y se forma una vesícula.
- 8- Las vesículas se fusionan con la membrana celular y las nuevas partículas víricas se liberan.



Modificado de Peiris JS, Guan Y, Yuen K Y (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nature medicine*, 10(12 Suppl), 88-97.
<https://doi.org/10.1038/nm1143> y <https://blog.labtag.com/deciphering-the-biology-of-the-2019-coronavirus>

14.1 Posibles dianas terapéuticas frente al SARS-CoV-2



Antes de la entrada del virus en la célula

Evitar la unión de la proteína S del virus con el receptor ACE2

- **Anticuerpos monoclonales específicos contra la proteína S.**
- **ACE2 recombinante soluble humano:** unas dosis altas de ACE2 soluble podrían competir con el ACE2.
- **Suero de pacientes curados** con altos niveles de anticuerpos neutralizantes.
- **Cloroquina:** interfiere en la glucosilación terminal de los receptores ACE2. La expresión de receptores ACE2 subglucosilados darían como resultado una reducción de la afinidad de unión entre ACE2 y la proteína S.

14.2 Posibles dianas terapéuticas frente al SARS-CoV-2

Después de la entrada del virus en la célula

Entrada del virus en la célula

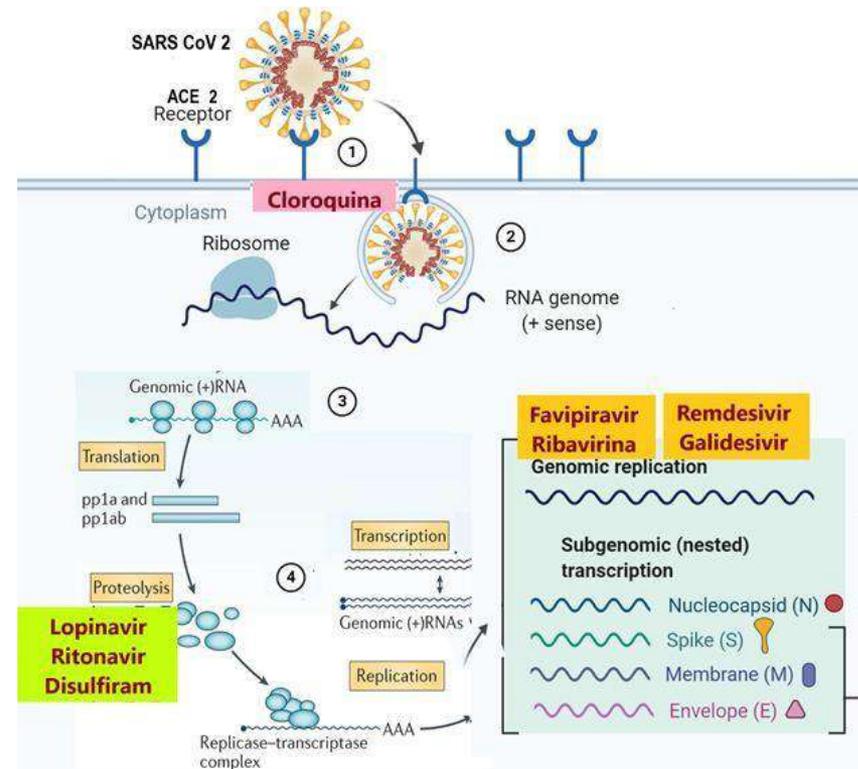
- Bloqueo de la infección de la célula por el virus al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/célula. (Ej: cloroquina).

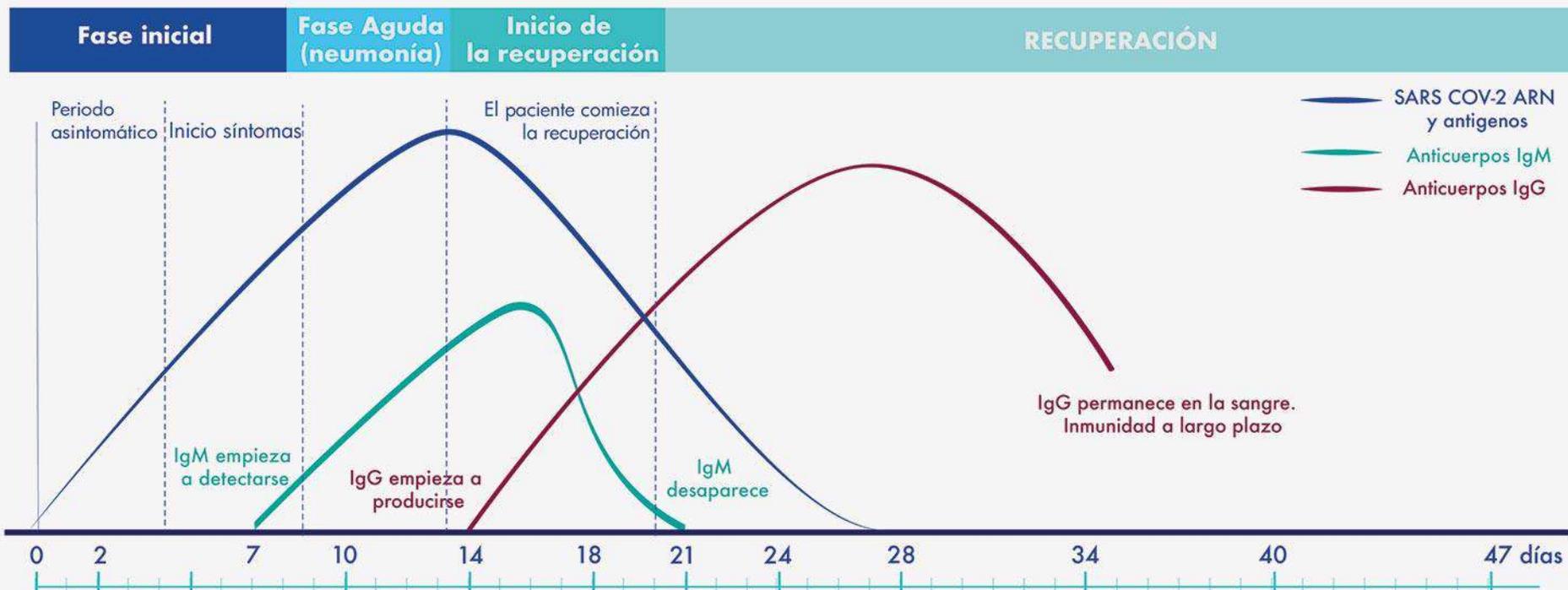
Traducción de las proteínas virales

- Inhibidores de la proteasa, enzima esencial para procesar las poliproteínas que se traducen del RNA. (Ej: lopinavir, ritonavir y disulfiram).

Replicación del RNA vírico

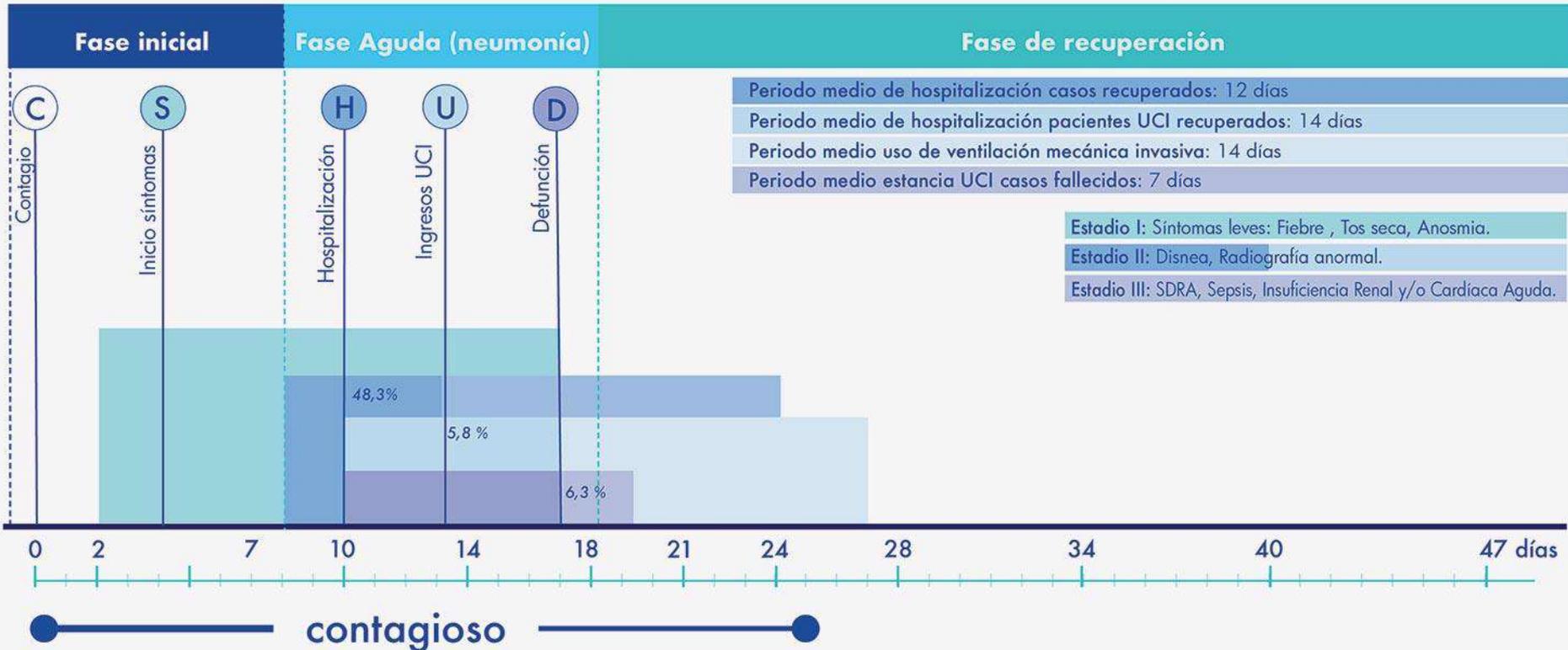
- Bloqueo de la síntesis de RNA vírico mediante fármacos que actúan sobre la RNA polimerasa vírica. (Ej: análogos de adenina: remdesivir y galidesivir; análogos de guanina: ravipiravir y ribavirina).





Abril 2020 España, información en desarrollo

FASES DE LA ENFERMEDAD



Fuente original: @Guillermo_ER83

1. Li Guo1 ph.D Profiling Easly Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).Oxford University press for the Infectious Diseases Society of America 2020.
2. Informe sobre la situación de COVID 19 en España. Informe COVID-19 n°20. 3 de abril de 20202. Isc cne. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Sanidad España. (63.000 casos).
3. Guan WJ, Ni ZY, HuY, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China (publishes online ahead of print, 2020 Feb 28).N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2002032. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- 4.PLAN DE CONTINGENCIA PARA LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA FRENTE A LA PANDEMIA COVID-19. Pedro Rascado Sedes, María Ángeles Ballesteros Sanz, SEMcyuc 2020
- 5.Report of the WHO-China Joint-Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID 2019)2020
6. Siddigi et al Jhealun 2020 Mar12

15. Resumen

- El SARS-CoV-2 es un virus zoonótico nuevo perteneciente al grupo de los coronavirus y estrechamente emparentado con el SARS-CoV.
- Para infectar las células, requiere como receptor la molécula ACE2, abundantemente presente en las células epiteliales alveolares pulmonares y en enterocitos del intestino delgado.
- La parte del virus que reconoce el receptor es la proteína S.
- La infección por SARS-CoV-2 da lugar a una respuesta inmune humoral de anticuerpos neutralizantes.
- A lo largo del ciclo replicativo del SARS-CoV-2 hay varios puntos que ofrecen la posibilidad de ser dianas terapéuticas.