



Ciencia y tecnología,
nuestros mejores aliados
contra la **COVID-19**

Por Carlos Noe Farfán Morales *

En el último siglo la tecnología ha crecido a pasos agigantados hasta el punto de formar parte de nuestra vida cotidiana convirtiéndose en una extensión indispensable de nosotros mismos. Estos avances han alcanzado todas las áreas, incluyendo la medicina, donde se han integrado instrumentos y métodos innovadores. Sin embargo, fue hasta la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, causante la enfermedad COVID-19), cuando esta tecnología se puso a prueba.

Hay que destacar que las principales herramientas que permitieron combatir la actual pandemia provienen de tecnología desarrollada el siglo pasado. Por ejemplo, el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 está basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa (RT-PCR), una tecnología cuyas bases fueron asentadas en 1984 por Kary Mullis. La PCR revolucionó las ciencias biológicas del siglo XXI y actualmente representa una de las tecnologías más importantes en las ciencias médicas. Similar a una copiadora molecular de nucleótidos, esta técnica tiene la capacidad de detectar y amplificar una secuencia genética específica que está presente en el genoma viral, pero que se encuentra ausente en el genoma humano (1).

Pero ¿qué es el genoma?

En 1977 otro gran avance tecnológico cambiaría al mundo, el desarrollo de la técnica de secuenciación de Sanger que dio paso a la era de los genomas (2). De

la misma manera que existe un manual con instrucciones detalladas para la construcción de un automóvil, el “genoma” se entiende como el manual que contiene toda la información con instrucciones para el desarrollo y funcionamiento para cada una de las especies que habitan nuestro planeta (3). Dicha información está contenida en secuencias de ácidos nucleicos en una molécula llamada ácido desoxirribonucleico (ADN), cuya estructura fue resuelta en 1953 por Watson y Crick a partir de datos obtenidos por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins (4).

De igual manera, el genoma del virus SARS-CoV-2 está constituido por una secuencia de ácidos nucleicos, pero con una estructura diferente a la del ADN, en una molécula llamada ácido ribonucleico (ARN) que contiene toda la información para la creación de más virus. A pesar de tener diferente estructura, la información de ambas moléculas se organiza en genes que se transmiten de generación en generación, con instrucciones que solo pueden ser leídas, interpretadas y ejecutadas por las células de cada. Los virus requieren introducir dicha información en células de otros organismos en un proceso llamado infección. Es así como las células infectadas leen y traducen la información viral para crear más virus, lo cual suele costarles la vida (5).

La secuenciación de Sanger permite identificar el orden de los ácidos nucleicos en las cadenas de ADN. Sin embargo, solo nos permite leer las secuencias genéticas sin tener entendimiento de ellas, lo que se podría comparar a leer un libro en otro

idioma. Aun así, esta técnica abrió camino para el desarrollo de nuevas tecnologías y su aplicación en las ciencias médicas.

En las últimas décadas se ha logrado leer el genoma entero de especies cada vez más complejas incluyendo el genoma humano (6) y el de los coronavirus (7). Esto gracias al perfeccionamiento y creación de máquinas de secuenciación masiva (8). Conocer ambos genomas fue de gran ayuda durante la actual pandemia, ya que las técnicas de diagnóstico molecular para la detección del SARS-CoV-2 por RT-PCR fueron diseñadas para identificar secuencias únicas presentes en el virus y ausentes en los pacientes infectados, a lo que le debemos su precisión y eficacia (9). Además, fue gracias a la secuenciación que se identificaron casi en tiempo real el surgimiento de nuevas variantes virales (10), algo que nunca se había visto en la historia de la virología. Esto permitió adecuar las tecnologías para combatir dichas variantes.

Sin embargo, estas no fueron las únicas tecnologías que revolucionaron la biología molecular y que hicieron frente a la pandemia del SARS-CoV-2. La secuenciación de los genomas en combinación con otras técnicas moleculares como la tecnología de ADN recombinante (11,12) abrió el camino a la creación de muchas de las vacunas actuales (13).

Y es que si algo aprendimos de los virus es que si tienes información genética pero no puedes interpretarla ni ejecutarla, puedes utilizar a otros organismos para que lo hagan por ti (5). Así es como aprendimos a insertar material

genético foráneo en células de organismos a los que llamamos vectores, los cuales podían clonar, interpretar e incluso expresar el mensaje por nosotros. Utilizamos bacterias y levaduras para que clonaran ADN externo mientras replicaban su propio material genético. Este ADN, ADN recombinante, podía ser replicado sin expresarse o podía ser expresado en una proteína recombinante (una copia de la proteína original) (11,12). Esto fue revolucionario ya que las proteínas son los principales constituyentes de células y organismos, y llevan a cabo miles de funciones biológicas.

La información para la creación de las proteínas está contenida en los genes, es por eso que el gen de la proteína "S" (SPIKE) del virus SARS-CoV-2, necesaria para la entrada del virus a la células, fue indispensable para el diseño de vacunas (14,15). Este gen fue insertado en otros organismos con el fin de obtener la proteína S recombinante, tal es el caso de la vacuna ABDALA (16). Cuando esta vacuna se inyecta, nuestro cuerpo puede generar anticuerpos sin riesgo a infectarnos, ya que no es un virus completo sino solo una pequeña parte, incapaz de replicarse. En México hay vacunas aprobadas con diferentes tecnologías, desde la más tradicional con virus inactivados, SINOVAC, SINOPHARM y COVAXIN, hasta aquellas que utilizan vectores de Adenovirus, ASTRAZENECA, SPUTNIK V, CANSINO y JANSEEN, y moléculas de RNA, PFIZER Y MODERNA (Figura 1) (16).

Vacunas VS COVID-19

Todas las vacunas cuentan con características diferentes pero tienen el mismo objetivo de proteger a la población de los síntomas graves de la enfermedad

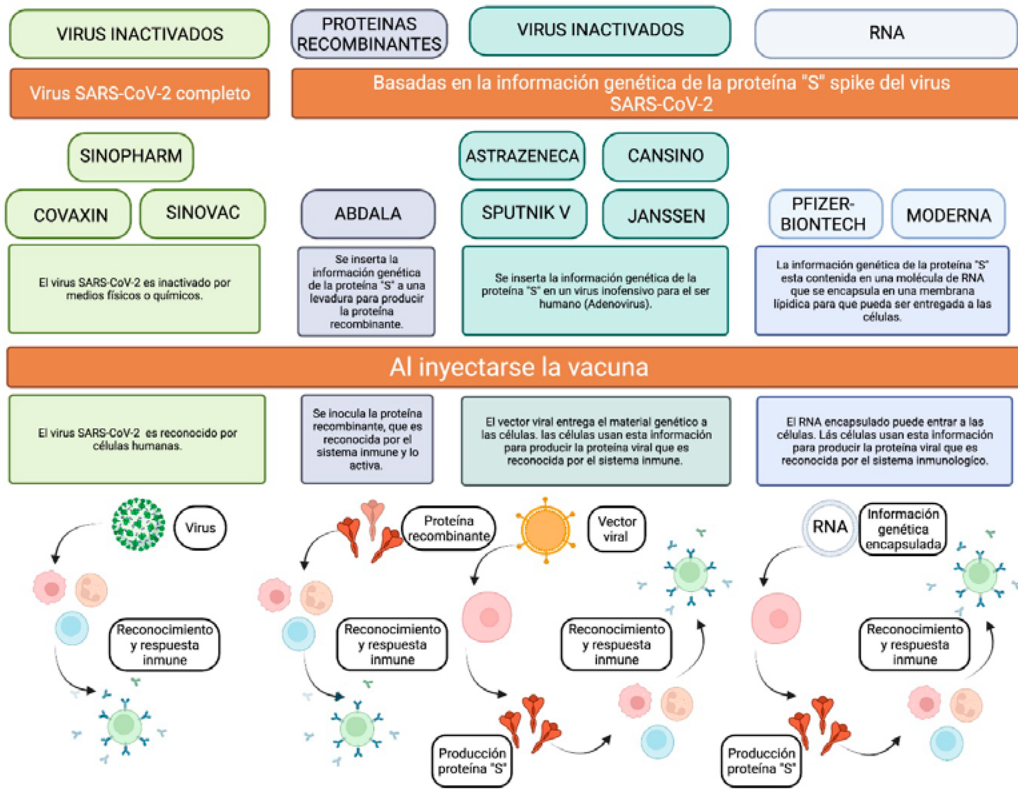


Imagen 1. Tecnología de las diferentes plataformas de las vacunas existentes contra COVID-19

La tecnología para las vacunas con virus inactivados consiste en propagar al virus en cultivos celulares (in vitro) para posteriormente inactivarlos por medios físicos o químicos. Esto asegura que, a pesar de contener virus completos, estos no tienen la capacidad de infectar. Algunos de los inconvenientes de esta metodología era la posible reactivación de los virus, sin embargo, con los años esta tecnología se fue perfeccionando y actualmente los altos estándares de calidad las hacen seguras y eficaces (16,17).

Por otra parte, los avances en la biología molecular permitieron insertar información

genética no solo en bacterias sino incluso en otros virus, y fue así como se crearon las vacunas con vectores virales. En otras palabras, se insertó la información de la proteína S del virus SARS-CoV-2 en un virus inofensivo para los humanos (como algunos Adenovirus), para que así estos actuaran como carteros, llevando a las células la información de la proteína S del virus. Las células reciben la información la traducen y la dan a conocer a otras células sin riesgo a infectarse, ya que es solo información de la proteína S y no del virus completo. Además, para asegurar que estos virus

inofensivos no se propaguen, se les realizó modificaciones genéticas que imposibilitan su replicación. Por ese motivo, estas vacunas no solo son seguras, sino además son altamente eficaces (16,17).

Otro tipo de tecnología son las vacunas de RNA (18). A diferencia de las vacunas de proteínas recombinantes y de las vacunas de vectores virales, las vacunas de RNA consisten en moléculas de RNA encapsuladas en nanopartículas para evitar su degradación y llevar el mensaje a las células (16,17). Nuevamente las células reciben el mensaje sin riesgo a infectarse y lo transmiten a otras células para generar una respuesta inmune (19).

A pesar de las diferentes tecnologías utilizadas para la creación de vacunas, todas tienen el mismo objetivo, llevar un mensaje a las células de nuestro cuerpo con la información de una pequeña parte del virus, para prepararlas para un futuro encuentro con el virus completo (Figura 1). Hoy, gracias a los avances científicos, tecnológicos y bioinformáticos, la creación de las vacunas contra el SARS-CoV-2 tomó un tiempo récord de entre 1 a 2 años, algo nunca antes visto (14,20). Actualmente es difícil imaginar un mundo sin tecnología, con estragos catastróficos como sucedió hace 100 años con la pandemia de la gripa española. Por lo tanto, esta pandemia nos ha dejado una gran enseñanza, “en tiempos difíciles, la ciencia y la tecnología son y serán nuestros mejores aliados”.

Referencias

1. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* (1988) 239:487–491. doi: 10.1126/science.2448875
2. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1977) 74:5463–5467. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463
3. Celniker SE, Dillon LAL, Gerstein MB, Gunsalus KC, Henikoff S, Karpen GH, Kellis M, Lai EC, Lieb JD, MacAlpine DM, et al. Unlocking the secrets of the genome. *Nature* (2009) 459:927–930. doi: 10.1038/459927a
4. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* (1953) 171:737–738. doi: 10.1038/171737a0
5. Wise DJ, Carter GR. *Viral Replication and Genetics* | IVIS. (2005)
6. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* (2001) 409:860–921. doi: 10.1038/35057062
7. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YSN, Khattra J, Asano JK, Barber SA, Chan SY, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science* (2003) 300:1399–1404. doi: 10.1126/science.1085953
8. Ansorge WJ. Next-generation DNA sequencing techniques. *New Biotechnol* (2009) 25:195–203. doi: 10.1016/j.nbt.2008.12.009
9. Chang T-J, Yang D-M, Wang M-L, Liang K-H, Tsai P-H, Chiou S-H, Lin T-H, Wang C-T. Genomic analysis and comparative multiple sequences of SARS-CoV2. *J Chin Med Assoc* (2020) 83:537–543. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000335
10. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl* (2020) 395:565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
11. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1972) 69:2904–2909. doi: 10.1073/pnas.69.10.2904
12. Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1973) 70:3240–3244. doi: 10.1073/pnas.70.11.3240
13. Murray K. Application of recombinant DNA techniques in the development of viral vaccines. *Vaccine* (1988) 6:164–174. doi: 10.1016/S0264-410X(88)80022-7
14. Goodsell DS, Burley SK. RCSB Protein Data Bank resources for structure-facilitated design of mRNA vaccines for existing and emerging viral pathogens. *Struct Lond Engl* 1993 (2022) 30:55–68.e2. doi: 10.1016/j.str.2021.10.008
15. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* (2020) 581:215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
16. Chatterjee B, Thakur SS. Diverse vaccine platforms safeguarding against SARS-CoV-2 and its variants. *Expert Rev Vaccines* 21:47–67. doi: 10.1080/14760584.2022.1997601

17. Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR, Gholizadeh P, Asgharzadeh M, Ganbarov K, Köse Ş, Yousefi M, Kafil HS. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol* (2021) 188:740–750. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076
18. Cai X, Li JJ, Liu T, Brian O, Li J. Infectious disease mRNA vaccines and a review on epitope prediction for vaccine design. *Brief Funct Genomics* (2021) elab027. doi: 10.1093/bfpg/elab027
19. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, Lei T, Thapa M, Chen RE, Case JB, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature* (2021) 596:109–113. doi: 10.1038/s41586-021-03738-2
20. Uttarilli A, Amalakanti S, Kommoju P-R, Sharma S, Goyal P, Manjunath GK, Upadhyay V, Parveen A, Tandon R, Prasad KS, et al. Super-rapid race for saving lives by developing COVID-19 vaccines. *J Integr Bioinforma* (2021) 18:27–43. doi: 10.1515/jib-2021-0002

M. en C. Carlos Daniel Cordero-Rivera.
Biomédico por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP)
Estudiante de doctorado en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados
Línea de investigación: Flavivirus (Producción y señalización de exosomas durante infecciones por flavivirus).
carlos.cordero@cinvestav.mx

M. en C. Selvin Noé Palacios Rápalo,
Microbiólogo con orientación en análisis clínico por la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH)
Estudiante de doctorado en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados
Línea de investigación: Flavivirus (Transporte núcleo citoplasmas durante las infecciones por flavivirus)
selvin.palacios@cinvestav.mx

AUTORES

M. en C. Carlos Noe Farfan-Morales.
Biólogo por la FES Zaragoza, UNAM
Estudiante de doctorado en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados
Línea de investigación: Flavivirus (Estudio de fármacos antivirales e interacciones huésped-virus en infecciones por flavivirus).
biologonoefarfan@gmail.com carlos.farfan@cinvestav.mx

M. en C. Arely M. González-González
Cirujano dentista por la FES Iztacala, UNAM
Estudiante de doctorado en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados
Profesor Asignatura de Biología Bucal en FES Iztacala – UNAM
Línea de investigación: Cultivo celular e Ingeniería tisular de cartílago articular.
arely_glezz@hotmail.com

.....

Carlos Noe Farfan-Morales¹, Arely M. González-González ^{1,2}, Carlos Daniel Cordero-Rivera¹, Selvin Noé Palacios Rápalo¹.

¹ Laboratorio de virología, Departamento de infectómica y patogénesis molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. México Ciudad de México.

² Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Traslacional, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México Ciudad de México.