

# Monodosis

## ECA2: DIANA PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS FRENTE A SARS-CoV-2

Las numerosas investigaciones que en estos meses se están desarrollando en laboratorios de todo el mundo están proporcionando un valioso conocimiento sobre la patobiología de la infección por el nuevo coronavirus. Uno de los primeros –y necesarios– hallazgos fue el de la puerta de entrada del virus en las células humanas. Así, investigadores chinos han llegado a describir a través de técnicas de microscopía electrónica la estructura completa del enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), el receptor celular de SARS-CoV-2 –y también del coronavirus causante del SARS, el SARS-CoV– en el que encaja la trimérica proteína S (proteína en espiga o spike protein) de la superficie del virión como paso previo a su entrada a la célula. Describieron incluso varias mutaciones en el genoma viral que determinan cambios en la secuencia aminoacídica en las proteínas del virus y que, en última instancia, aumentan o reducen la capacidad y la fuerza con la que el virus se une a las células humanas.

De forma similar, un estudio también realizado en China ha revelado la estructura cristalizada del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S de SARS-CoV-2, cuya cresta de unión a la ECA2 humana muestra una conformación más compacta y presenta ciertas diferencias en los residuos aminoacídicos (respecto al RBD del SARS-CoV) que permiten la

estabilización de dos puntos de unión del virus en la interfaz RBD-ECA2, mejorando su afinidad: otro trabajo independiente describió que el ectodominio de la proteína S de SARS-CoV-2 se une al dominio peptidasa de ECA2 con una  $K_d$  de 15 nM, con al menos 10 veces más afinidad que la correspondiente proteína de SARS-CoV.

En resumen, se ha descrito que las fases iniciales del proceso de infección requieren de la unión del dominio RBD de la proteína S viral al dominio peptidasa externo de la ECA2, la cual se sitúa en la membrana de la célula eucariota formando un complejo con el transportador de aminoácidos B<sup>0</sup>AT1 (también llamado SLC6A19); esa unión requiere de la presencia de la serina proteasa TMPRSS2.

A pesar de que ECA2 es una proteína involucrada en la producción de angiotensina y en la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares, hasta ahora no se había descrito por completo su estructura. Estos trabajos abren la posibilidad a que se puedan desarrollar anticuerpos específicamente dirigidos bien frente a la proteína S del virus o bien frente a la ECA2 de las células humanas y bloquear así la infección. De hecho, ya se han planteado algunas aproximaciones terapéuticas basadas en la inhibición de la unión del virus a ECA2. Un trabajo *in vitro* demostró que el inhibidor de serina proteasas camostat mesilato, clínicamente aprobado en algunos países, es activo frente a TMPRSS2 y ejerce una inhibición parcial de la entrada del virus en líneas celulares humanas de varios tipos.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; pii: S0092-8674(20)30229-4. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367(6483): 1260-3. DOI: 10.1126/science.abb2507.

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; DOI: 10.1126/science.abb2762.

## ESTIMACIONES EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE LA COVID-19: EL AISLAMIENTO SOCIAL, LA MEJOR MEDICINA

Un estudio realizado por investigadores del Imperial College de Londres, universidad que colabora con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en estudios epidemiológicos, y publicado el pasado día 30 de marzo, concluye que en España podría haber hasta 7 millones de personas infectadas por el coronavirus SARS-CoV-2, el 15% de la población; este es el valor medio de la estimación, en un rango ( $I_{C_{95\%}}$ ) de entre 1,5 (3,7%) y 19 millones (41%) de infectados<sup>1</sup>. Habiendo analizado datos de hasta once países europeos, incluyendo varios de nuestro entorno más próximo, los autores apuntan a que España sería el país con el mayor porcentaje de contagiados, si bien la horquilla de dispersión es la más amplia. Italia también tendría un alto porcentaje de contagios (9,8%, unos 6

1 El modelo matemático deriva el porcentaje de personas infectadas a partir de los datos de número de muertes observadas, por lo que las posibles diferencias entre países en el registro de la mortalidad podrían tener un efecto en el número de casos de infección estimados.

millones de afectados), mientras que Alemania sería el país mejor situado en esta pandemia (0,7% de la población, medio millón de contagiados).

Adicionalmente, el estudio concluye que las medidas no farmacológicas, como el aislamiento o confinamiento social implantadas en numerosos países del mundo, son eficaces estrategias para hacer frente a la pandemia. Estiman que estas medidas habrían conseguido salvar hasta 16.000 vidas en nuestro país; en el conjunto de los 11 países europeos evaluados, habrían evitado 59.000 muertes (IC<sub>95%</sub> 21.000 a 12.000). Tales medidas han tenido, de hecho, un impacto sustancial en la disminución del número de reproducción en aquellos países donde ha pasado suficiente tiempo como para observar sus efectos (Italia y España), reduciéndolo hasta 1,43, un 64% menos respecto al valor previo a su implantación. No obstante, la proximidad en el tiempo del inicio de los diferentes tipos de medidas no farmacológicas hace estadísticamente imposible determinar cuál de ellas tiene un impacto más importante.

Habida cuenta de que España atraviesa una situación de infra-diagnóstico manifiesta (por la escasez de pruebas realizadas) y de que existe un amplio porcentaje de casos asintomáticos o con síntomas muy leves no confirmados –lo cual es un hecho probado para la COVID-19–, si se confirmaran las cifras estimadas por el citado estudio, la tasa de mortalidad sería muy inferior a la hasta ahora descrita.

En este sentido, otro trabajo desarrollado por autores británicos estima que, analizando los casos confirmados únicamente (se han incluido datos de 70.117 casos clínicos diagnosticados en China), la tasa de mortalidad media de la infección por SARS-CoV-2 –ajustada por criterios demográficos– se sitúa en el 1,38%. Los resultados confirman que la gravedad de la enfermedad aumenta con la edad, situándose la tasa de mortalidad en el 0,32% en pacientes de menos de 60 años pero aumentando hasta el 13,4% en mayores de

80 años; y también que ese patrón se cumple en el porcentaje de pacientes que requieren hospitalización, que varía desde el 3,4% entre 30 y 40 años hasta el 8,2% de los pacientes de 50-60 años.

**Flaxman S, Mishra S, Gandy A et al.** Estimating the number of infections and the impact of nonpharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London. 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>.

**Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al.** Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis. 2020. pii: S1473-3099(20)30243-7. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).

## ¿HAY MALA PRAXIS EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN ESPAÑA?

Un investigador de la Universidad Autónoma de Madrid ha desarrollado un trabajo de revisión con el objetivo de analizar los artículos publicados por autores españoles en el campo de la biomedicina y que hayan sido retractados por irregularidades en sus contenidos. Para conocer las razones y características de los mismos, empleó la base de datos Retraction Watch (RW) –la más importante y amplia a nivel mundial sobre este tema– y recopiló todos aquellos artículos científicos que pertenecieran a nueve disciplinas de la biomedicina (biología, genética, medicina, microbiología, neurociencias, nutrición, odontología, salud pública y toxicología).

Del total de 18.621 trabajos retractados –publicados entre 1970 y 2018– e incluidos en la base de datos RW, 217 artículos (1%) incluían al menos un autor con afiliación en un centro español y para 175 de ellos (74%) se registraron las características y las razones de su retractación. En la mayoría de los artículos registrados, que fundamentalmente se enmarcaban en las temáticas de Medicina, Biología y Genética, se describen varias razones para retractar el artículo: la mala práctica en la investigación (a nivel de elaboración, falsificación o plagio del

trabajo) y la duplicación de resultados e imágenes estaban involucradas en el 25% y el 35% de los casos, respectivamente. Solo el 22% de los artículos se retractaron por errores involuntarios de los autores o de las revistas científicas a la hora de publicarlos. Curiosamente, de todos ellos, un único autor retractó 18 artículos (casi el 12%) en el campo de la odontología, todos de la misma revista y en el mismo año (2018).

Se puede concluir, por tanto, que el número de artículos de autores españoles que han sido retractados en biomedicina es bajo. La mala práctica científica es una razón frecuentemente involucrada, pero también los errores involuntarios son responsables de un porcentaje similar y significativo de retractaciones. Parece que la magnitud del problema de la mala praxis en investigación en España es menor que la media global (25% de retracciones por este motivo frente al 50% a nivel mundial, según muestran estudios previos) y debemos perseverar en la vigilancia de la “salud” de la integridad científica.

**Dal-Ré R.** Análisis de los artículos españoles de biomedicina retractados entre 1970 y 2018. Medicina Clínica. 2020; 154(4): 125-30.