



«EL PASO A LA ETAPA DE RECUPERACIÓN HAY QUE HACERLO DE MANERA GRADUAL Y POR FASES, SIN APRESURAMIENTO».
Miguel Díaz Canel Bermúdez. 20 de mayo del 2020

BOLETÍN CIENTÍFICO DEL CIMEQ Actualización médica del SARS-CoV-2

6 de julio del
2020

EN ESTE NÚMERO

Reseña Bibliográfica

El legado de Jenner y los nanoanticuerpos: Un atajo en el camino desde la viruela a la COVID-19

Por **Julio César Hernández Perera**.

A principios del mes de mayo del 2020 una noticia esperanzadora circuló en un mundo golpeado por la pandemia causada por el SARS-CoV-2: «Una llama belga puede tener la clave para derrotar al coronavirus» (Juventud Rebelde), «Las alpacas podrían ser clave para obtener anticuerpos eficaces contra el coronavirus» (RT), « Winter, la llama que puede ser clave para encontrar una cura para el covid-19» (BBC)...

Esta ha sido una de las tantas noticias que logran congregarse como esfuerzos de las ciencias en hallar una cura que logre «frenar en seco» el avance de esta enfermedad viral. La investigación a la que se hace referencia en ese titular periodístico se vincula a una interesante investigación publicada en línea el 5 de mayo del 2020 en la revista Cell: El equipo que participó en esta investigación, pertenecen a la Universidad de Texas en Austin, los Institutos Nacionales de Salud (Estados Unidos) y la Universidad de Gante (Bélgica).

Antes de intimar en particularidades de este estudio sería oportuno aludir su relación con la viruela y con un hombre que en el siglo XVIII descubrió y llevó a cabo un procedimiento novedoso para combatirla.

Legado de Edward Jenner

La viruela, enfermedad muy contagiosa, fue un mal del pasado. Se ha dicho que surgió cerca de Egipto hace más de diez centurias y sus secuelas estuvieron bien documentadas por antiguas culturas de Egipto y Mesopotamia.

Desde esos territorios la enfermedad se difuminó a Europa, Asia y el norte de África. Con posterioridad llegó a América a través de los colonizadores y el mal se sumó al exterminio de poblaciones aborígenes americanas.

A partir del siglo XVII la viruela se volvió endémica en casi todo el mundo y durante mucho tiempo fue un azote hasta ser erradicada en la segunda mitad del siglo XX. El padecimiento se distinguía por la fiebre elevada, postración y aparición de alteraciones en

- El legado de Jenner y los nanoanticuerpos: Un atajo en el camino desde la viruela a la COVID-19 (páginas 1,2 y 3).
- Adherencia al lavado de manos frente a la COVID-19 en los centros hospitalarios (páginas 3 y 4).
- Relevancia de la Teoría del déficit de autocuidado en la COVID-19 (páginas 4).
- ¿El SARS-CoV-2 puede ser diabetógeno? (página 5)
- Complicaciones cardiovasculares en COVID-19 (páginas 5 y 6)
- Una experiencia que puede ser tomada como ejemplo de trabajo de un Comité de Ética de la Investigación en tiempos de pandemia (páginas 7 y 8).



la piel que progresaban desde lesiones elevadas y enrojecidas en todo el cuerpo hasta pústulas y cicatrices deformantes.

Se dice que la tercera parte de quienes la padecían sucumbían, y los sobrevivientes, con mucha frecuencia, quedaban con estigmas graves como la ceguera. A lo largo de los siglos XIX y XX se estimó en 500 millones el número de fallecidos por el virus en todo el orbe.

Fue en este panorama pandémico que relució la figura de Edward Jenner con una seductora historia que se ha popularizado en el tiempo y que siempre motiva recordarla: Jenner vislumbró como una mujer de campo era inmune a la viruela porque ya había tenido la viruela del ganado vacuno, una enfermedad de la ubre de las vacas similar a la humana, que afectaba con frecuencia las manos de quienes ordeñaban estos animales. A diferencia de la viruela humana, la del ganado vacuno tenía un curso limitado, benigno, con escasas secuelas y recuperación rápida.

Después de muchos años de investigación El médico estaba seguro de una teoría y para demostrarla tomó una controvertida decisión que en estos momentos hubiera sido fuertemente reprochada: El 14 de mayo de 1796 el médico inoculó en un niño de ocho años llamado James Phipps, la linfa de una de las pústulas de viruela de la vaca localizada en las manos de una ordeñadora llamada Sara Nelmes.

Surgió así un procedimiento que se conoció posteriormente como vacunación, por derivarse del latín *uaccina* que significa vaca.

La prueba fue exitosa después de haberse expuesto al niño vacunado a la viruela humana, la cual no padeció nunca. Jenner superó con éxito el experimento y lo publicó en mayo de 1798. En menos de una década la vacunación se había extendido al mundo entero y su descubrimiento se considera como el trabajo pionero o punto de partida de la inmunoterapia, apreciado, además, como una de las mayores revoluciones en la terapia médica, pues la vacunación no fue solo un arma de lucha contra la viruela, sino que también fue el primer gran propósito social de la Medicina: La prevención.

Se puede recordar, asimismo, que en aquellos tiempos, uno de los territorios que se interesaron en la vacunación como alternativa real para combatir la viruela, era La Habana. El destacado médico cubano Tomás Romay y Chacón la aplicó por vez primera, con éxito, en la mañana del 12 de febrero de 1804.

El 8 de mayo de 1980, la Organización Mundial de la Salud declaró la erradicación mundial de la viruela. Fue este un hito, pues tiene que ver con la primera y única enfermedad humana que ha sido eliminada.

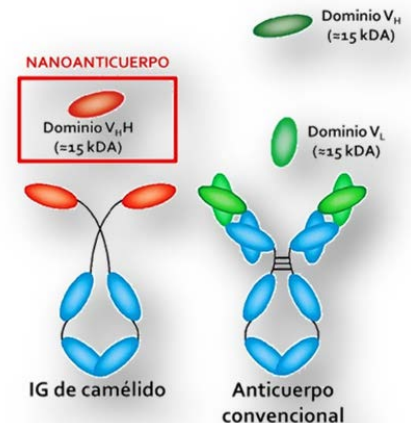
¿Y por qué ahora las llamas?

En la contemporaneidad es la COVID-19 la que centra la atención y esfuerzos del mundo. Dentro de estos esfuerzos reluce la investigación realizada con una llama de 4 años de edad que aunque es negra irónicamente se nombra Winter (invierno, en inglés).

Su historia al servicio de las ciencias se remonta al año 2016 cuando tenía unos 9 meses de nacida y se estaban estudiando dos coronavirus precedentes que causaron epidemias: El SARS-CoV-1 y MERS-CoV. A este animal se le inyectaron proteínas espigas estabilizadas de estos virus con el fin de lograr una inmunización antiviral.

En las recolecciones de muestras sanguíneas los investigadores lograron aislar anticuerpos especiales (de dominio único llamados como V_{HH}) que eran capaces de unirse a cada versión de la proteína viral. Uno de estos demostró ser realmente prometedor como para evitar la progresión del coronavirus al bloquear la entrada del virus a las células.

Este tipo de anticuerpos es sintetizado en algunos animales como los camélidos (por ejemplo las llamas, camellos y alpacas) y peces cartilaginosos (por ejemplo los tiburones) y tienen la particularidad carecer de cadenas ligeras. Estos anticuerpos de cadena pesada (hcABs) se identifican, además, por presentar una región Fab que carece de regiones constantes, estando pues



conformada por un solo dominio variable.

Este dominio, conocido como V_{HH} en camélidos y como v_{NAR} en tiburones (presentan una serie de pequeñas diferencias estructurales) constituye la clave del anticuerpo para el reconocimiento del antígeno, y al ser funcionales *per se*, a dichos dominios se les conoce también como anticuerpos de dominio simple o nanoanticuerpos (nanobodies, en inglés).

Estos poseen varias particularidades que los hacen de interés como potenciales terapéuticos:

- Tienen sólo una cuarta parte del tamaño de un anticuerpo humano que le ofrece la ventaja de penetrar en los tejidos con mucha más eficacia que los anticuerpos convencionales y así, la posibilidad de reconocer epítopos que son inaccesibles a estos últimos, e incluso, bloquear la acción de toxinas bacterianas actuando como inhibidores competitivos. Así, por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, los hace muy útiles para el tratamiento de enfermedades graves que afectan el sistema nervioso, y se ha usado, asimismo, para bloquear la unión de la toxina SpvB de la salmonella a su sustrato.
- Su alto contenido en aminoácidos hidrofílicos induce un aumento en su solubilidad, lo que disminuye su tendencia a formar agregados.
- Son muy estables a altas temperaturas. Se ha logrado demostrar que mantienen el 80 % de su eficacia durante una semana bajo incubación de 37°C y pueden soportar hasta temperaturas 78°C sin desnaturalizarse.

➤ Su estructura también le proporciona resistencia frente a diversos agentes caotrópicos (agentes químicos empleados para la desnaturalizar proteínas, ADN y otras sustancias) y a valores extremos de pH.

Estas ventajosas propiedades ante condiciones tan adversas le permite a los nanoanticuerpos la posibilidad de que puedan administrarse por vía oral o a través de un inhalador directamente a los pulmones, para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales y respiratorias —como la COVID-19—, respectivamente.

Prolongación del estudio de un V_HH de Winter

En aquellos momentos iniciales el estudio realizado con la llama Winter culminó finalmente como una investigación básica. Y se retomó en el entorno de la actual situación epidemiológica originada por el SARS-CoV-2, apoyados con el auxilio de la «Medicina traslacional».

En esta oportunidad el equipo de investigadores diseñó, después de vincular dos copias de nanoanticuerpos obtenidos de Winter, un nuevo V_HH que parece prometedor para el tratamiento del SARS-CoV-2 y que fue nombrado como SARS V_HH-72.

Así se logró descubrir en el mundo uno de los primeros anticuerpos conocidos para neutralizar el SARS-CoV-2 (en cultivos celulares) que tiene, además, la propiedad de lograr el mismo efecto contra el SARS-CoV-1.

Otra de las cosas trascendentes que muestran los resultados de esta investigación es que los datos obtenidos abren las puertas para un campo que parece muy prometedor. A partir de análisis de bases moleculares para la neutralización de los betacoronavirus patógenos y las moléculas que se diseñen, pudieran usarse como armas terapéuticas de incalculable valor en brotes de futuros coronavirus.

Ahora bien, todavía falta un camino por recorrer. Aún se requieren nuevas investigaciones en modelos animales con la esperanza de se puede probar este nanoanticuerpo en ensayos clínicos en humanos y la potencialidad de usarlos como un tratamiento para personas enfermas con la COVID-19 o que corren un alto riesgo de infectarse.

Los nuevos estudios también se dirigirán a solventar los retos que imponen el uso de nanoanticuerpos, ya que no todo son ventajas. Entre las desventajas se encuentran su capacidad de ser eliminados rápidamente por vía renal, debido a su pequeño tamaño, y la posibilidad de desencadenar en el organismo algún tipo de respuesta inmune contra el V_HH.

Pero todo hace indicar que ya las ideas y la tecnología disponible en la contemporaneidad lograrán despejar estos obstáculos. Entonces, las esperanzas vistas con el nanoanticuerpo derivado de la llama Winter dejarán de ser un sueño futurista, no solo para luchar contra el SARS-CoV-2, sino para otras dolencias que golpean al Hombre.

Se puede valorar, asimismo, que este prometedor mundo de los nanoanticuerpos ya es, sin lugar a dudas, un resultado

científico colosal que se logró trenzar a partir de aquella primera vacuna descubierta por Jenner y que permitió eliminar de la faz de la Tierra a la viruela.

Bibliografía

Wrapp D, De Vlieger D, Corbett KS, Torres GM, Wang N, Van Breedam W et al.

Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antibodies. *Cell*. 2020; DOI: [10.1016/j.cell.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.031)

Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Human Vac Immunotherap*. 2020, 1-7.

Vázquez Marín J. Nanoanticuerpos. *MoleqLa*. 2012;(8):47-50.

De Meyer T, Muyldermans S, Depicker A. Nanobody-based products as research and diagnostic tools. *Trends Biotechnol*. 2014, 32(5), 263-70.

Muyldermans S. Nanobodies: natural single-domain antibodies. *Ann Rev Biochem*. 2013; 82, 775-97.

Hernández Perera JC. Los insospechados beneficios de Jenner. *Juventud Rebelde* [Internet]. 23 de Jul de 2016 [citado 27 Jul 2016]; En Red: [aprox 3 p.]. Disponible en: <http://www.juventudrebelde.cu/suplementos/en-red/2016-07-23/los-insospechados-beneficios-de-jenner/>

Opinión

Adherencia al lavado de manos frente a la COVID-19 en los centros hospitalarios

Por Nilda Caridad Bejerano Gil, Ivian Góngora Cuza, María Alicia Rodríguez Sotolongo, Anselmo Antonio Abdo Cuza.

En la actualidad, cuando la COVID-19 ha adquirido un patrón pandémico, una de las principales advertencias dadas por las autoridades sanitarias se relaciona con el oportuno lavado de manos.

Es una práctica que a pesar de conocerse su valía desde la primera mitad del siglo XIX —gracias a la labor del que se ha llamado como el «padre del control de las infecciones»,

Ignaz Philipp Semmelweis— desdichadamente aún es habitual ver cómo se incumplen sus normas y frecuencia. En aras de detener la propagación del SARS-CoV-2, en los momentos actuales es una de las acciones (básicas) considerada como esencial y económica

En este actual panorama la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización



Panamericana de la Salud (OPS) han emitido alertas para desplegar un trabajo intenso sobre la base de la adherencia a la higiene de manos por el personal sanitario de todas las latitudes: Por su condición de ser portador y trasmisor potencial del SARS-CoV-2 y de otros patógenos.