ACCDiS
ADVANCED CENTER FOR CHRONIC DISEASES

¿CÓMO INGRESA Y ACTÚA EL SARS-COV2 EN NUESTRO CUERPO?

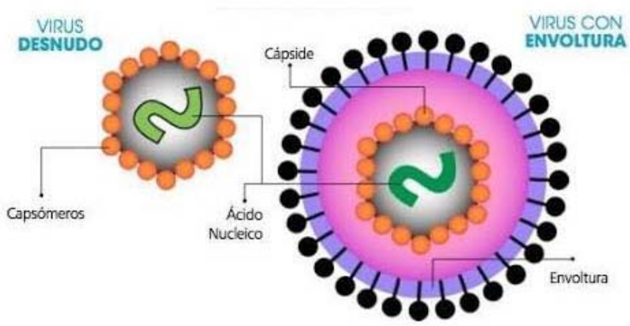
Dr. Sergio Lavandero
Profesor, Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas & Facultad Medicina, Universidad de Chile; Profesor Adjunto, University of Texas Southwestern Medical Center; Director e Investigador Principal de ACCDiS

UNIVERSIDAD DE CHILE · PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE · PAREXPLORA RMNORTE PROYECTO ASOCIATIVO REGIONAL · MAUCO · Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo

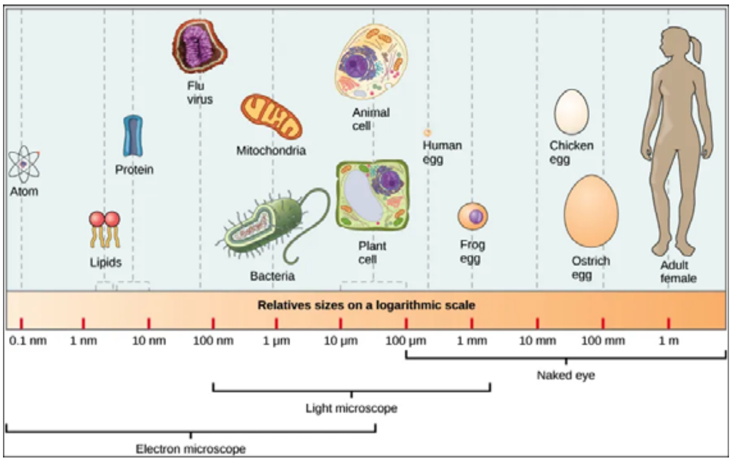
Virus

Palabra latina: veneno (1392)

Organismos formados por una estructura organizada por ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y azúcares.



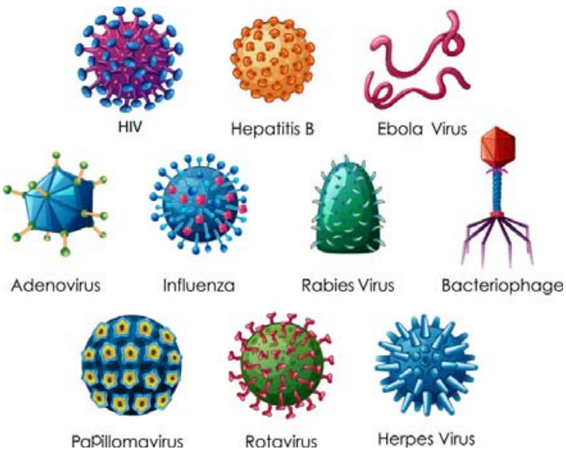
Organismos muy pequeños (~ 100 nanómetros):



Seres vivos?

Sólo realizan dos funciones atribuidas a los seres vivos: relacionan y reproducen pero no autónomamente. Necesitan de la maquinaria celular para poder "copiarse".

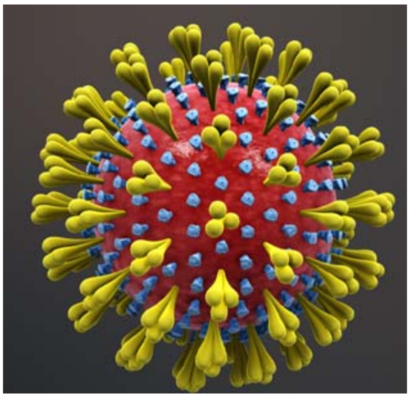
Virus y enfermedades



COVID-19

Coronavirus disease 2019

Wuhan, China
Diciembre 2019



SARS-CoV-2 (ENERO 2020)

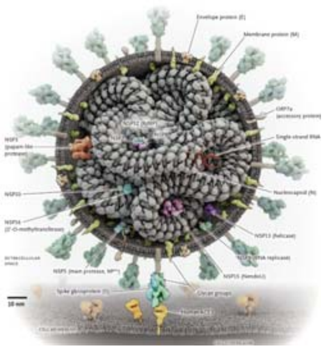
Severe Acute Respiratory Syndrome –CoronaVirus-2

SARS-CoV-2

↓

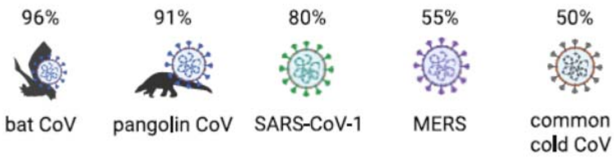
COVID-19

Estructura



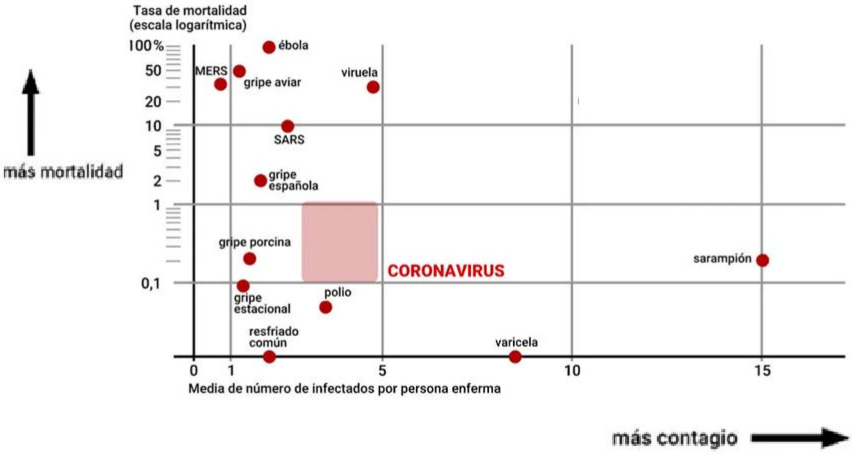
SARS-CoV-2

Genoma: RNA



- **Tiempo ingreso a la célula: 10 min**
- **Tiempo eclipse: 10 horas**

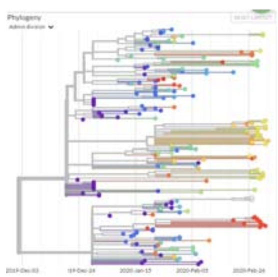
SARS-CoV-2: mortalidad y transmisibilidad



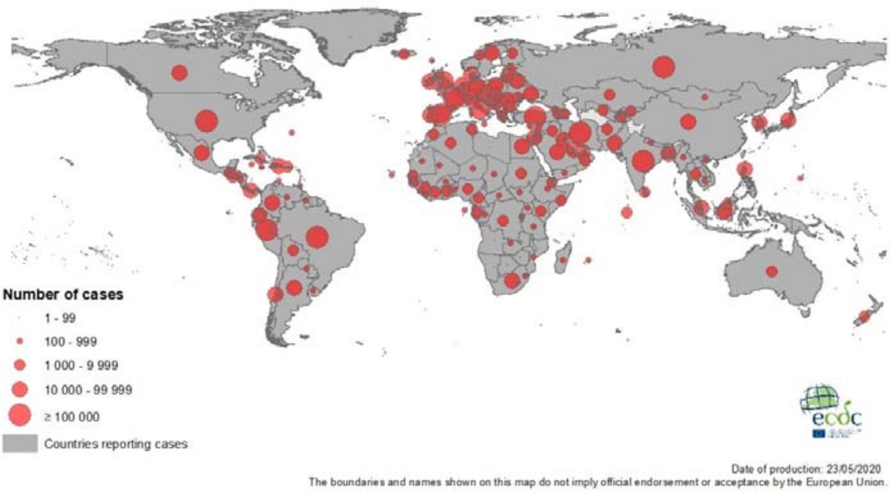
SARS-CoV-2

Todos los virus mutan
Tasa mutación: 10^{-6} base^{-1} ciclo^{-1}

- **7.237 mutaciones acumuladas hasta 6 Mayo 2020:**
- **Baja tasa mutación**
- **Sigue siendo el virus original (no hay cambios funcionales importantes)**

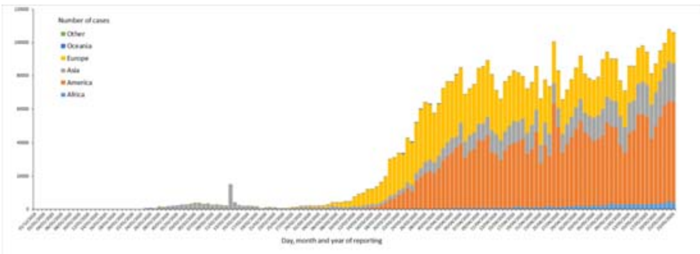


Distribución de casos de COVID-19: Pandemia

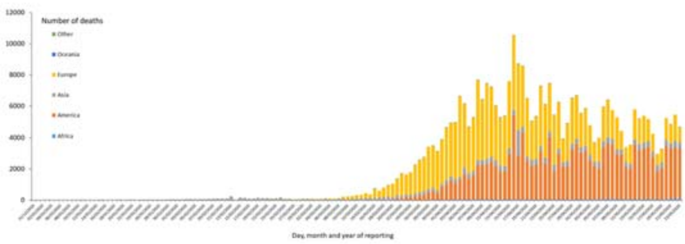


Evolución de casos y muertes por COVID-19

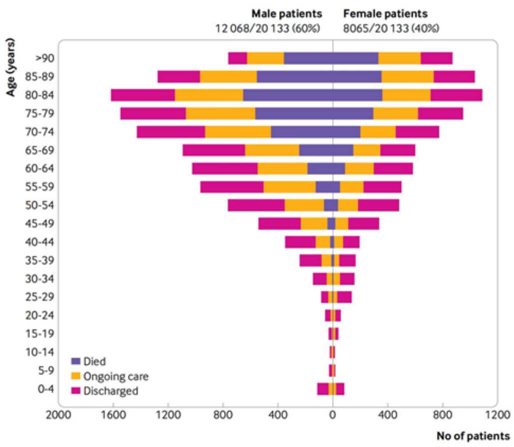
Casos
5,8 millones



Muertes
360.000



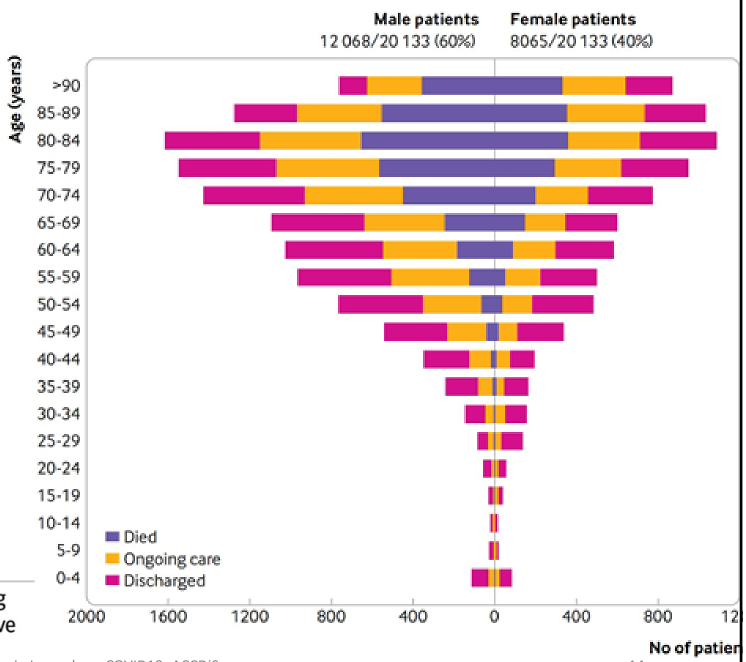
Características de pacientes COVID-19



Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study

Annemarie B Docherty,[1,2] Ewen M Harrison,[1] Christopher A Green,[3] Hayley E Hardwick,[4,5] Riinu Pius,[1] Lisa Norman,[1] Karl A Holden,[6] Jonathan M Read,[7] Frank Dondelinger,[7] Gail Carson,[8] Laura Merson,[8,9] James Lee,[8] Daniel Plotkin,[8] Louise Sigfrid,[8] Sophie Halpin,[10] Clare Jackson,[10] Carrol Gamble,[10] Peter W Horby,[11] Jonathan S Nguyen-Van-Tam,[12] Antonia Ho,[13] Clark D Russell,[14] Jake Dunning,[15,16] Peter JM Openshaw,[17] J Kenneth Baillie,[2,18] Malcolm G Semple,[19,20] on behalf of the ISARIC4C investigators

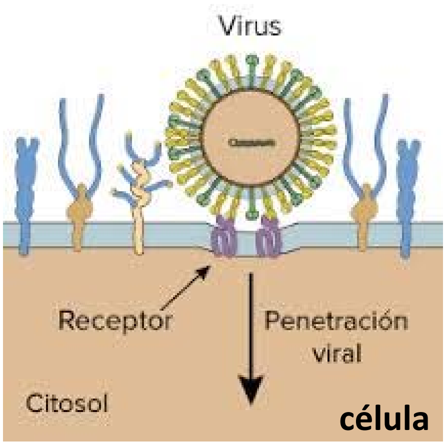
Pacientes COVID-19 UK



Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study

Cómo ingresa SARS-CoV-2 a la célula?

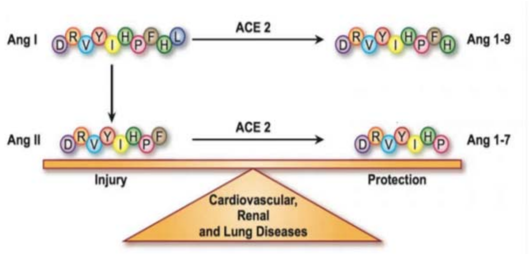
Su ingreso requiere reconocimiento de un receptor en la superficie celular y así secuestrar la maquinaria celular para su propio beneficio.



Concepto clave: Llave - Cerradura

ACE2: Angiotensin Converting Enzyme-2

- **Enzima con función reguladora clave del sistema cardiovascular**
- **Genera moléculas protectoras: angiotensina-(1-9) y angiotensina-(1-7)**



ACE2: Además es el receptor para SARS-CoV-2

Published online: 7 May 2020

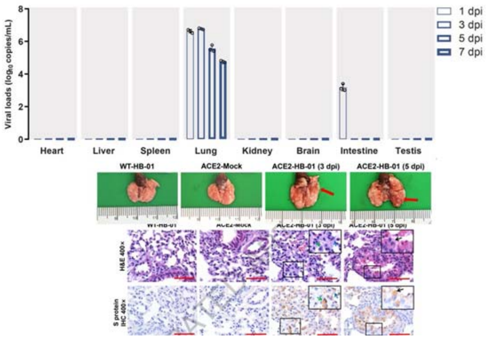
Evidencias

- Ratones no se infectan con SARS-CoV-2
- SARS-CoV-1 no reconoce ACE2 del ratón
- Si lo hace si introducimos artificialmente el gen humano ACE2 (hACE2) al ratón
- Ratón desarrolla la enfermedad pulmonar del humano

nature

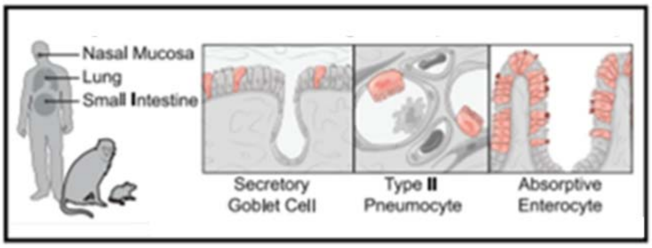
Accelerated Article Preview

The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice

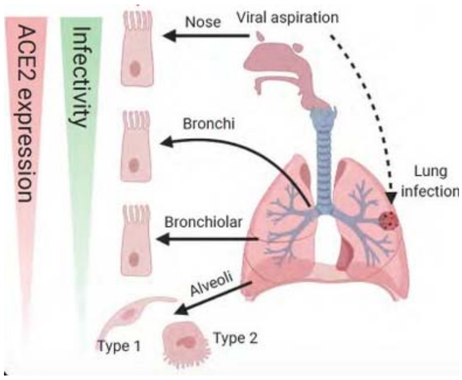


Sergio Lavandero- COVID19 -ACCDiS 19

Dónde están los receptores ACE2?



Ziegler et al., 2020, Cell *181*, 1–20
May 28, 2020



Cell

Available online 27 May 2020

In Press, Journal Pre-proof

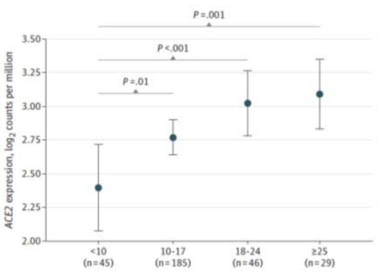
Sergio Lavandero- COVID19 -ACCDiS 20

Diferente carga viral y receptores ACE2 en cavidad nasal niños

Receptor ACE2
< 10 años

JAMA May 20, 2020

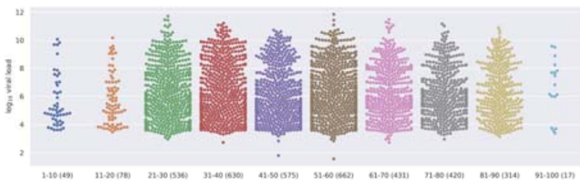
Figure. Nasal Gene Expression of *ACE2* in Different Age Groups



RESEARCH LETTER

Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults

Carga viral
1 a 20 años



An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age

Terry C. Jones[1,2], Barbara Mühlemann[1,3], Talitha Veith[1,3], Marta Zuchowski[4], Jörg Hofmann[4], Angela Stein[4], Anke Edelmann[4], Victor Max Corman[1,3], Christian Drosten[1,3]

Receptores ACE2: género y enfermedad cardiovascular

1

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Front. Public Health, 29 April 2020 | https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152

Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality

- Hombres y mujeres similar prevalencia
- Mayor mortalidad en hombres

2

ACE2 is on the X chromosome

ACE 2 is located on the X chromosome, and men are more severely affected than women by COVID-19 An issue that is not discussed, but interesting to consider, is whether a reason why women are relatively protected is that women have two copies of that gene, and men have only one.

8 May 2020

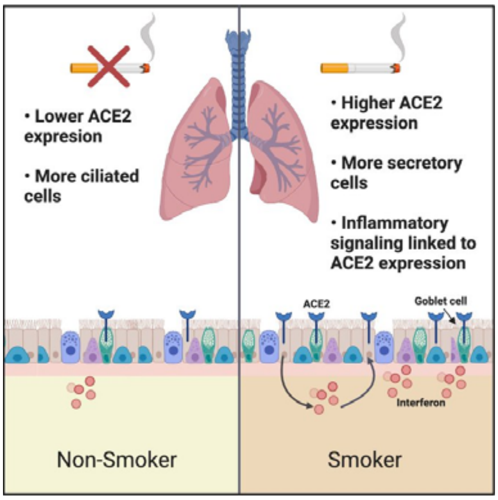
3

ESC European Society of Cardiology — European Heart Journal (2020) 41, 1810–1817 doi:10.1093/eurheartj/ehaa373 — FASTTRACK CLINICAL RESEARCH Heart failure/cardiomyopathy

Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin–angiotensin–aldosterone inhibitors

Iziah E. Sama[1], Alice Ravera[1,2], Bernadet T. Santema[1], Harry van Goor[3],

Fumadores mayor protección a SARS-CoV-2?



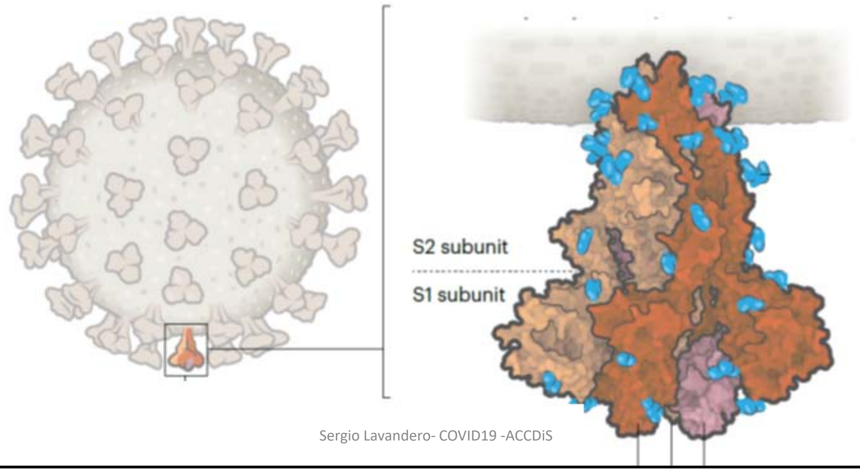
Más Receptores ACE2!!!

Smith et al., 2020, Developmental Cell *53*, 1–16
June 8, 2020 © 2020 Elsevier Inc.

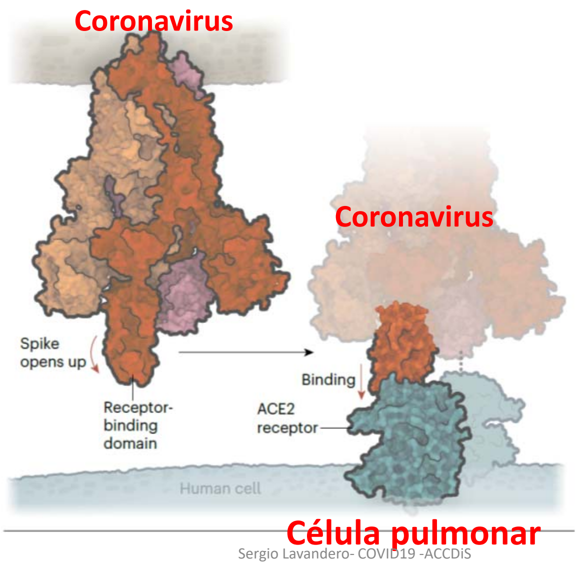
Janus?

Más ACE2 mayor o menor riesgo?

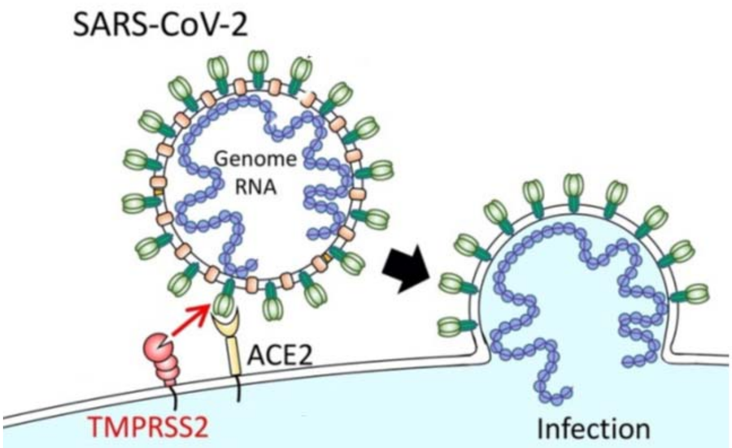
Llave: Spike (S)



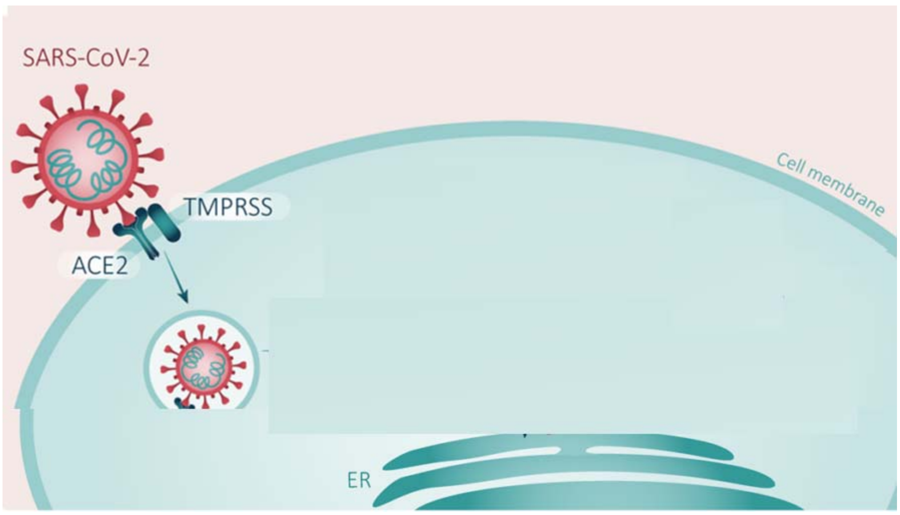
1 Spike interacciona con ACE2



2 TMPRSS2 (tijera molecular) corta y activa a Spike

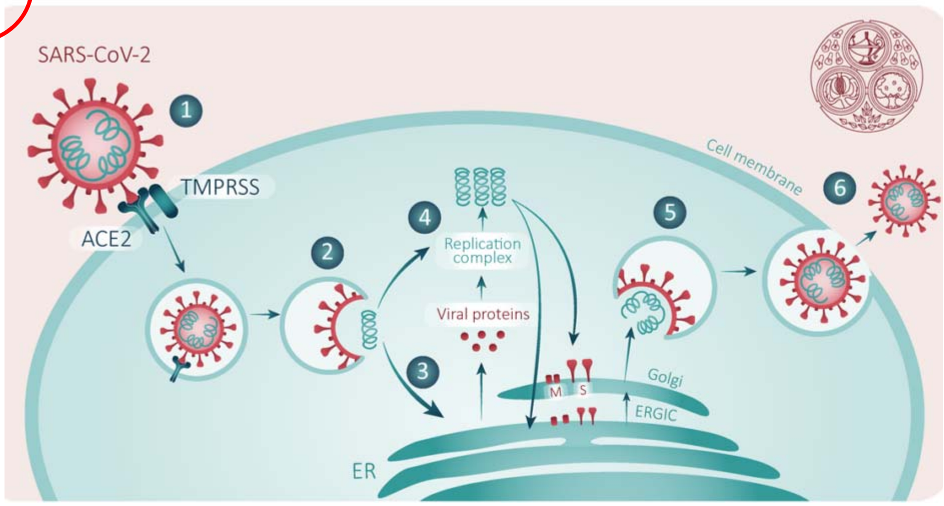


3 SARS-CoV-2 ingresa y toma control de la célula



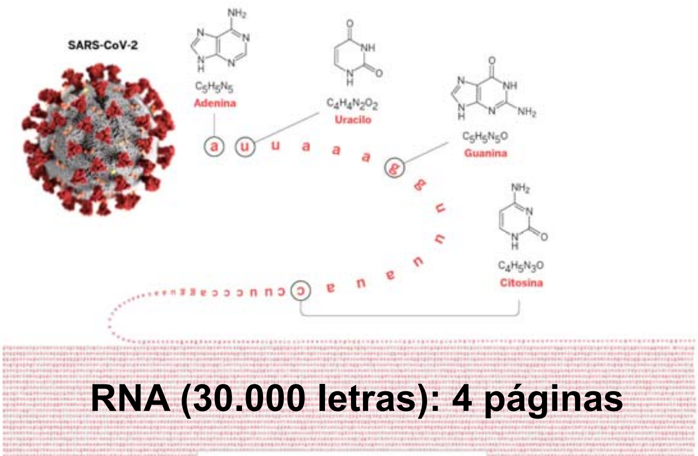
4

Nacen y se secretan nuevos virus



Sergio Lavandero- COVID19 -ACCDiS 29

RNA: material genético del SARS-CoV-2

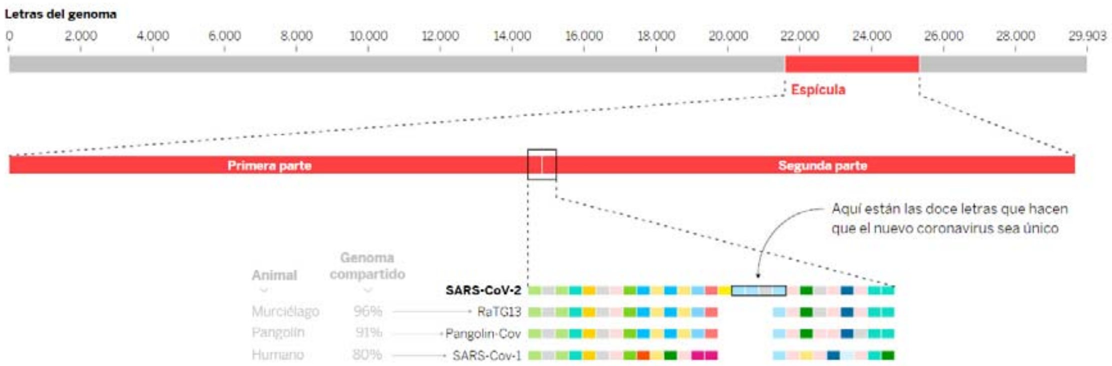


RNA (30.000 letras): 4 páginas

Contiene instrucciones para fabricar componentes de nuevos virus

Sergio Lavandero- COVID19 -ACCDiS 30

Análisis de RNAs coronavirus similares: SARS-CoV-2 posee 12 letras adicionales en gen *Spike*



Antiviral Research 176 (2020) 104742

Contents lists available at ScienceDirect

ELSEVIER

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral

The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade

B. Coutard[a], C. Valle[b], X. de Lamballerie[a], B. Canard[b], N.G. Seidah[c], E. Decroly[b,*]

[a] Unité des Virus Émergents (UVE: Aix-Marseille Univ – IRD 190 – Inserm 1207 – IHU Méditerranée Infection), Marseille, France
[b] Aix Marseille Université, CNRS, AFMB UMR 7257, Marseille, France
[c] Laboratory of Biochemical Neuroendocrinology, Montreal Clinical Research Institute (IRCM, Affiliated to the University of Montreal), 110 Pine Ave West, Montreal, QC, H2W1R7, Canada

https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742
Received 3 February 2020; Received in revised form 7 February 2020; Accepted 8 February 2020
Available online 10 February 2020
0166-3542/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Virólogo francés Etienne Decroly, experto en virus emergentes, advirtió el **10 de febrero 2020**:

- La espícula del SARS-CoV-2 tenía algo distintivo a otros coronavirus similares.
- Punto de corte por furina lo podía convertir en un arma letal.
- SARS-CoV-2 transmisible

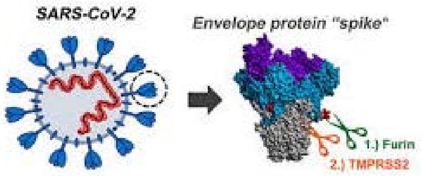
Estas doce letras
ccu cgg cgg gca
cambiaron nuestros destinos

Genoma del SASR-CoV-2 posee una breve secuencia que explica su insólita capacidad de contagio y virulencia

https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080_203445.html

Tres puntos claves:

- **Estas 12 letras generan un segmento adicional en proteína Spike.**
- **Ese segmento es cortado por Furina (segunda tijera molecular).**
- **Nuevos virus nacen preactivados e inmediatamente infectivos**

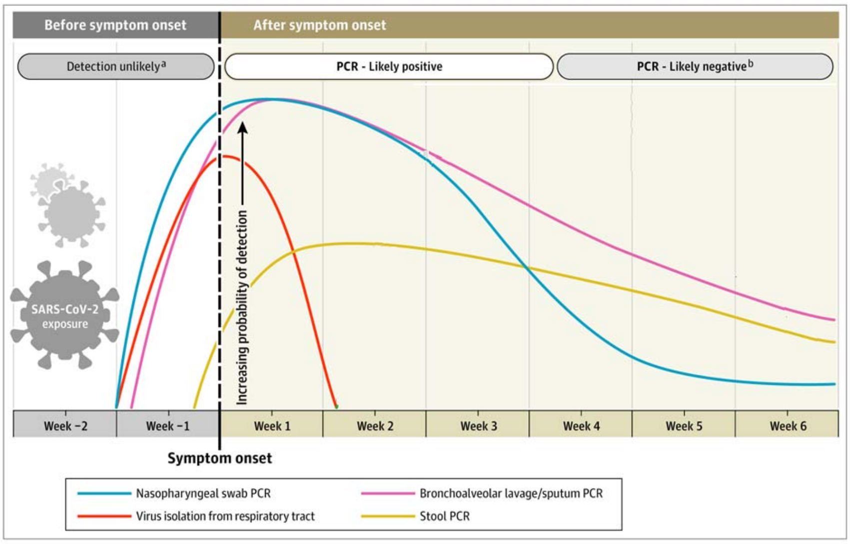


https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080_203445.html

Alta transmisibilidad

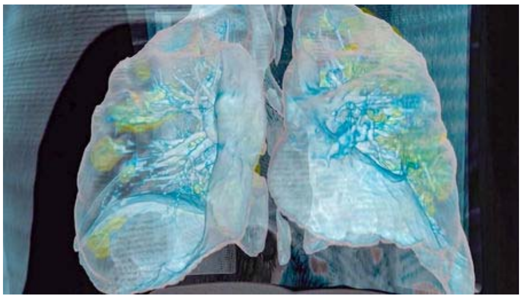
https://elpais.com/elpais/2020/05/09/ciencia/1589059080_203445.html

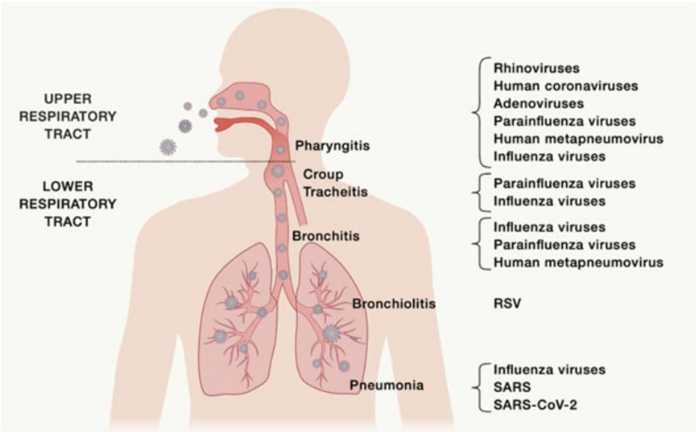
Cómo actúa el SARS-CoV-2 en nuestro cuerpo?



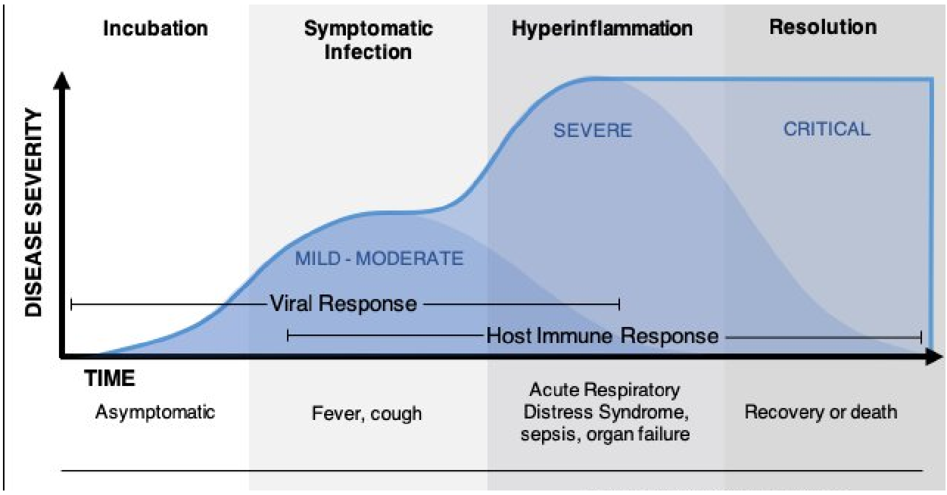
COVID-19

Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SRAS)

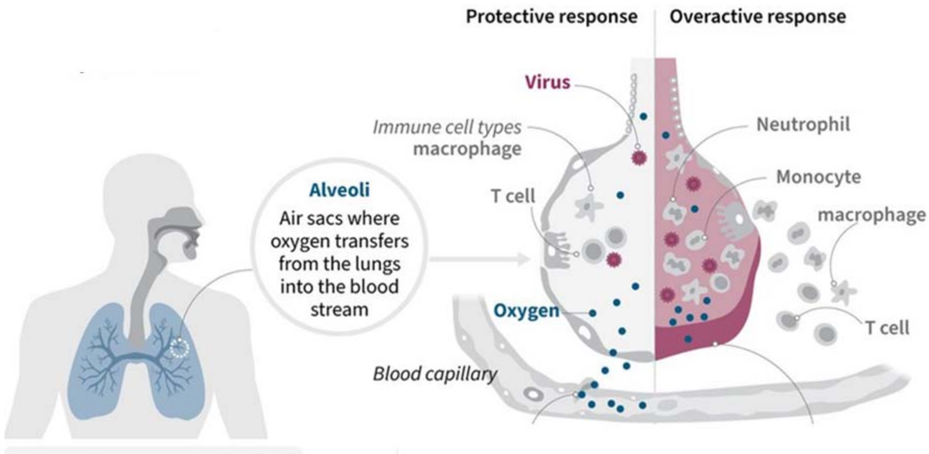




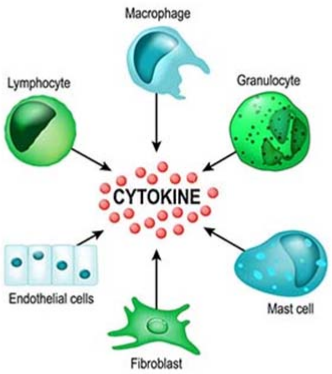
Mecanismo daño de SARS-CoV-2: respuesta inflamatoria exacerbada



Respuesta hiper-inflamatoria en COVID-19 severo “TORMENTA CITOKINAS”



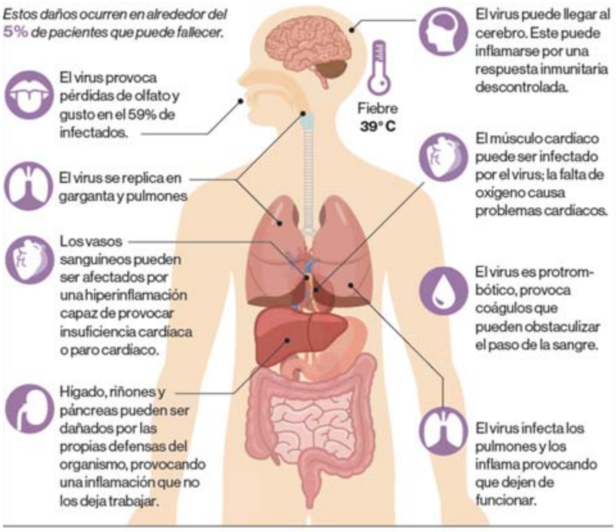
Respuesta hiper-inflamatoria en COVID-19 severo “TORMENTA CITOKINAS: aumento de citokinas”



Citokinas:

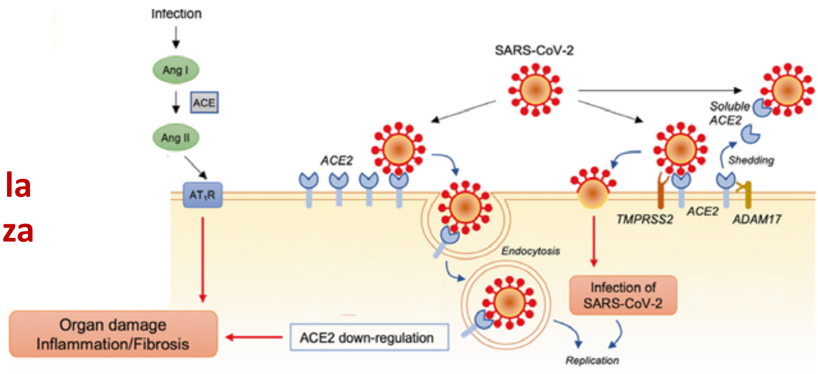
- **Mensajeros químicos de las células del sistema immune (comunicación)**
- **Movilizan células del sistema immune (macrófagos y células NK) al sitio de infección**
- **Citokinas generadas por linfocitos T helper estimulan producción de anticuerpos por linfocitos B**

COVID-19: daño multi-orgánico generalizado

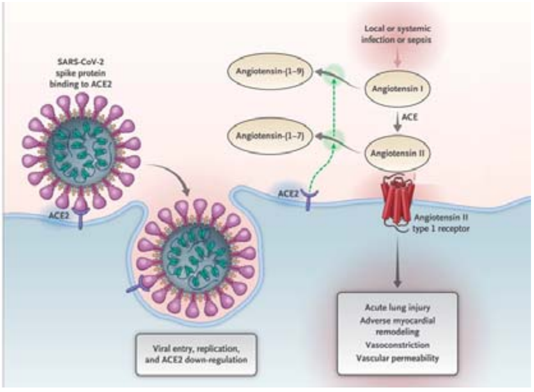


Mecanismo de daño SASR-CoV-2: altera ACE2

1. Destruye a ACE2
2. Remueve ACE2 de la superficie y solubilza



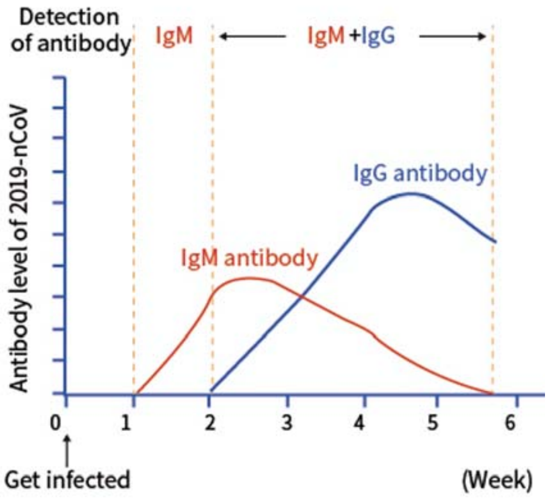
SARS-CoV-2 sobre ACE2:



- Disminuye niveles péptidos protectores: angiotensina-(1-9) y angiotensina-(1-7)
- Aumenta niveles péptido mediador de daño: angiotensina II

Anticuerpos anti-CoV-2?

Anticuerpos anti-SARSCoV-2



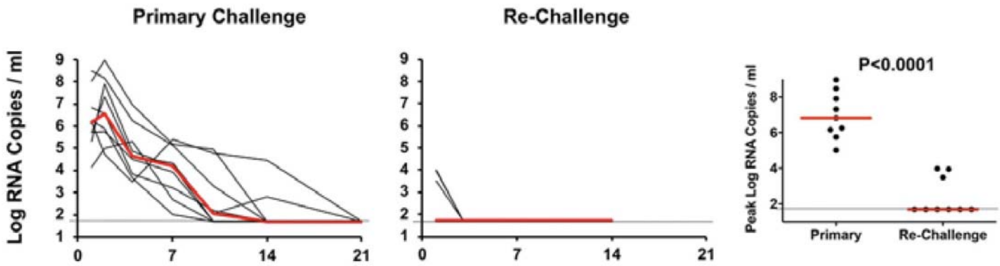
Adapted from Zaho et al., 2020, medRxiv

SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques

[1]Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA. [2]Tufts University Cummings School of Veterinary Medicine, North Grafton, MA 01536, USA. [3]Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA. [4]Oregon Health & Sciences University, Beaverton, OR 97006, USA. [5]University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599, USA. [6]Ragon Institute of MGH, MIT, and Harvard, Cambridge, MA 02139, USA. [7]Bioqual, Rockville, MD 20852, USA. [8]Janssen Vaccines & Prevention BV, Leiden, Netherlands. [9]Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness, Boston, MA 02215, USA. [10]Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY 14853, USA.

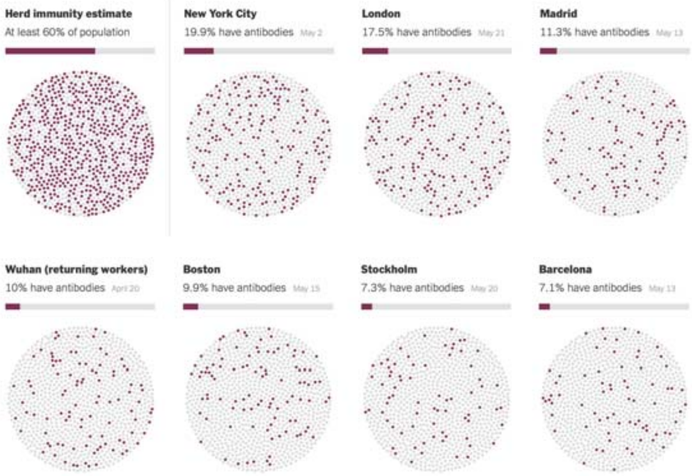
*These authors contributed equally to this work.

†Corresponding author. Email: dbarouch@bidmc.harvard.edu



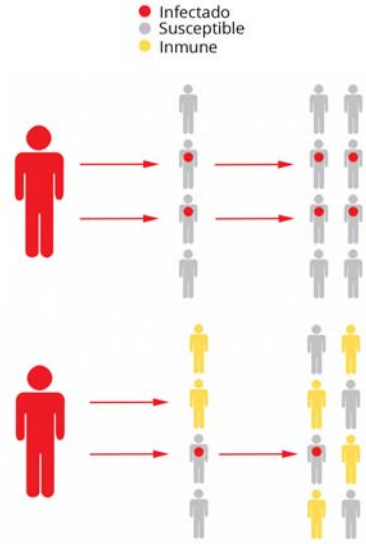
Cuánto durará pandemia SARS-CoV-2?

Inmunidad colectiva actual baja (< 20%)



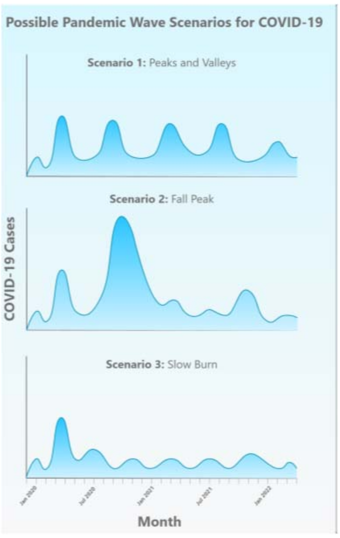
The New York Times

Inmunidad colectiva o de rebaño?



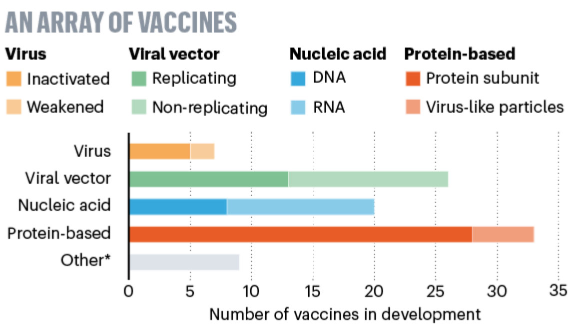
60%

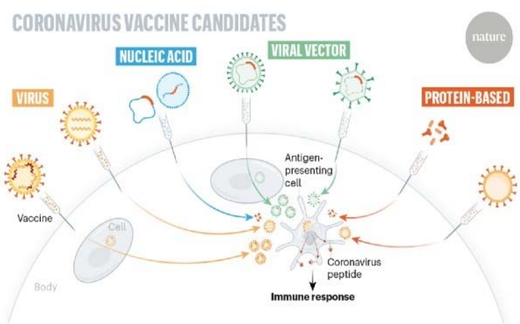
Inmunidad colectiva actual baja (< 10%)- PROYECCIONES



Prevención y tratamiento a SARS-CoV-2?

Vacuna SARS-CoV-2





Vacuna más promisoria hasta la fecha…

Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial

Feng-Cai Zhu*, Yu-Hua Li*, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhao Wang, Lei Wang, Si-Yue Jia,

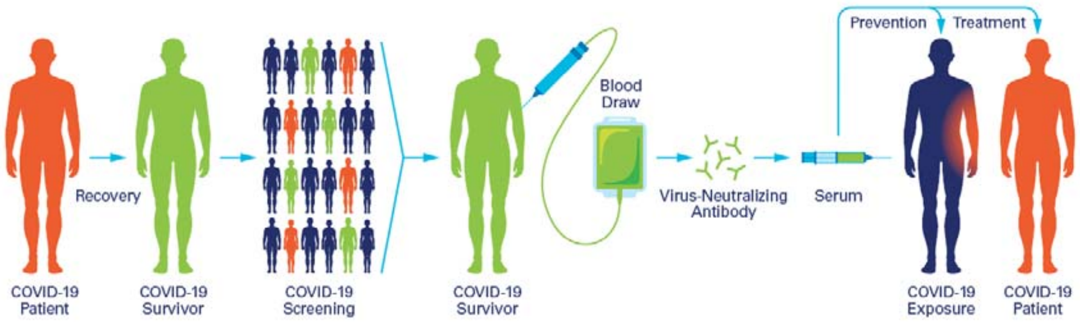
www.thelancet.com May 22, 2020

	Day 14				Day 28			
	Low dose group (n=36)	Middle dose group (n=36)	High dose group (n=36)	p value	Low dose group (n=36)	Middle dose group (n=36)	High dose group (n=36)	p value
ELISA antibodies to the receptor binding domain								
GMT	76·5 (44·3–132·0)	91·2 (55·9–148·7)	132·6 (80·7–218·0)	0·29	615·8 (405·4–935·5)	806·0 (528·2–1229·9)	1445·8 (935·5–2234·5)	0·016
≥4-fold increase	16 (44%)	18 (50%)	22 (61%)	0·35	35 (97%)	34 (94%)	36 (100%)	0·77
Neutralising antibodies to live SARS-CoV-2								
GMT	8·2 (5·8–11·5)	9·6 (6·6–14·1)	12·7 (8·5–19·0)	0·24	14·5 (9·6–21·8)	16·2 (10·4–25·2)	34·0 (22·6–50·1)	0·0082
≥4-fold increase	10 (28%)	11 (31%)	15 (42%)	0·42	18 (50%)	18 (50%)	27 (75%)	0·046

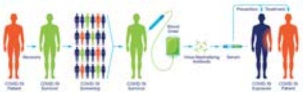
Data are mean (95% CI) or n (%). The p values are the result of comparison across the three dose groups. If the difference was significant across the three groups, the differences between groups were estimated with 95% CIs. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. GMT=geometric mean titre.

Table 3: Specific antibody responses to the receptor binding domain, and neutralising antibodies to live SARS-CoV-2

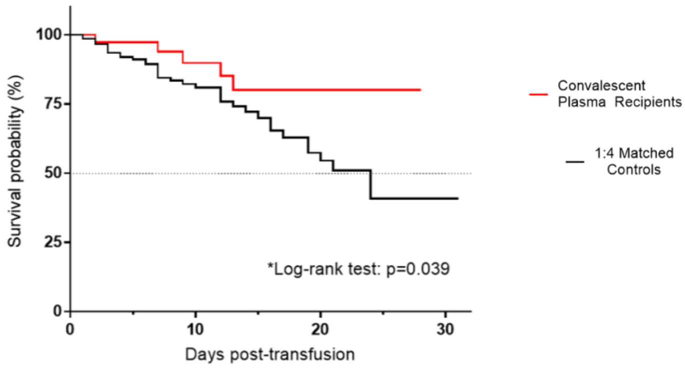
Tratamiento de pacientes COVID-19 graves con plasma convaleciente



Tratamiento de pacientes COVID-19 graves con plasma convaleciente



Sobrevida (45 pacientes)

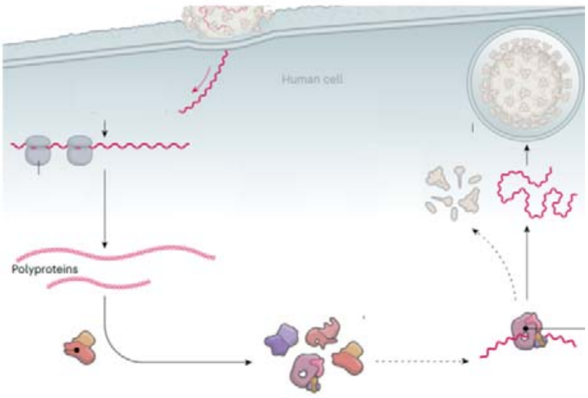


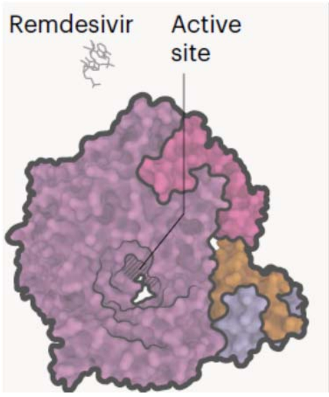
medRxiv preprint - May 22, 2020.

Tratamiento de pacientes COVID-19: Remdesivir

- Antiviral desarrollado para tratamiento del ébola

Mecanismo de acción del Remdesivir





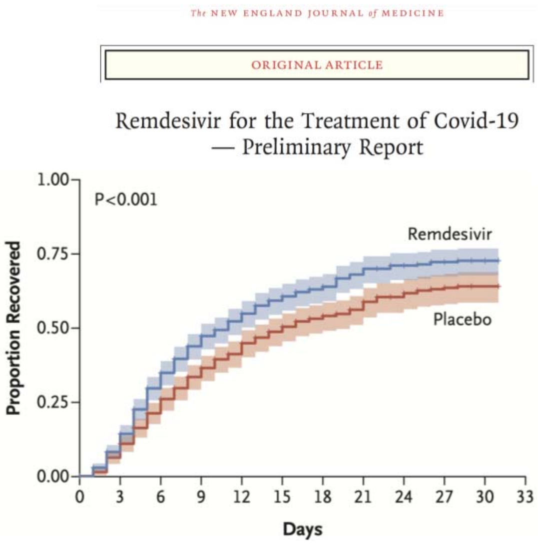
Ensayo clínico de pacientes COVID-19 con Remdesivir

Ensayo clínico

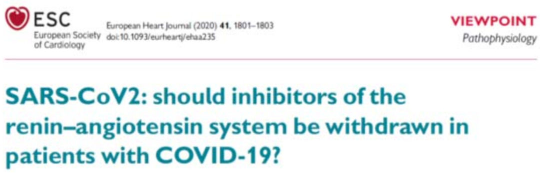
- 1.063 pacientes (50% Remdesivir, 50% placebo)
- Doble ciego
- Ramdomizado
- Tratamiento
  - Día 1: 200 mg/dia R o P
  - Días 2-10: 100 mg/dia R o P
- Outcome: tiempo recuperación

Resultados

- Tiempo recuperación: 11 vs 15 días

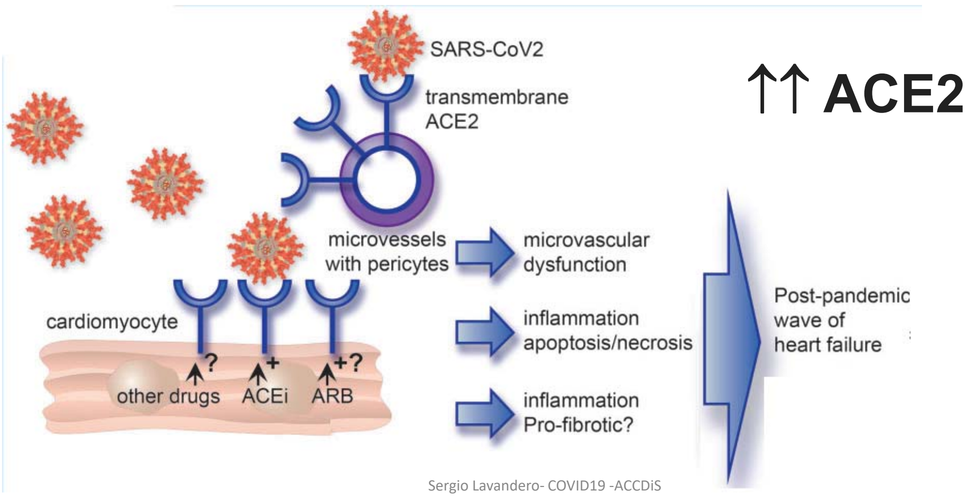


Polémica: SARS-CoV-2 y anti-hipertensivos


ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2020) 41, 1801–1803
doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
VIEWPOINT
Pathophysiology

SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?

Polémica: SARS-CoV-2 y anti-hipertensivos



Polémica: SARS-CoV-2 y anti-hipertensivos

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19

Mandeep R. Mehra, M.D., Sapan S. Desai, M.D., Ph.D., SreyRam Kuy, M.D., M.H.S., Timothy D. Henry, M.D., and Amit N. Patel, M.D.

NO

Nuestro equipo ACCDiS - CENDHY

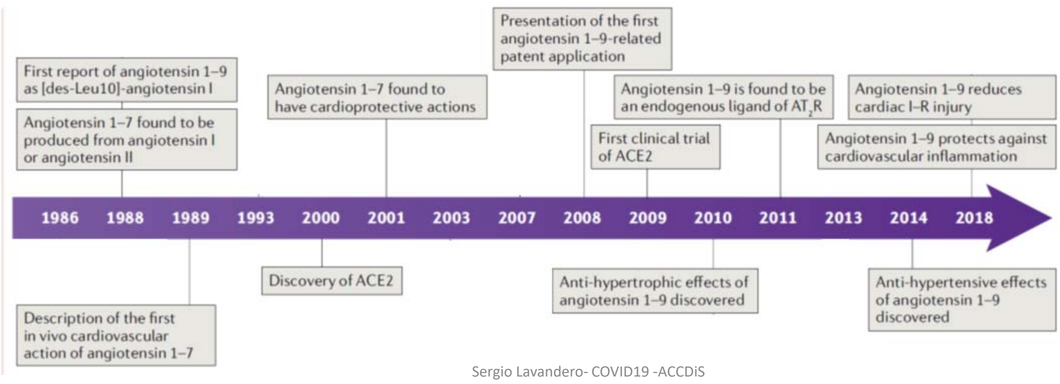
Dra María Paz Ocaranza (PUC)
Dr Jorge Jalil (PUC)
Dr Mario Chiong (UCH)
Dr. Sergio Lavandero (UCH)

- **ACE2**
- **Angiotensina-(1-9)**

NATURE REVIEWS | CARDIOLOGY FEBRUARY 2020

Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease

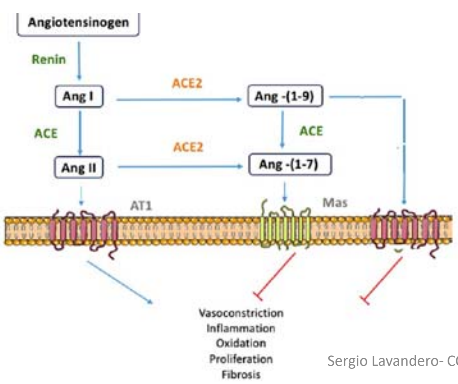
Maria Paz Ocaranza[1,6], Jaime A. Riquelme[2,6], Lorena García[2], Jorge E. Jalil[1], Mario Chiong[2], Robson A. S. Santos[3] and Sergio Lavandero[2,4,5]*



Circulation

ON MY MIND

Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARS-CoV-2 Infection?



Concurso ANID-COVID-19

Dra María Paz Ocaranza (PUC)
Dr Jorge Jalil (PUC)
Dra Carola Ruiz (Sotero del Río)
Dr Mario Chiong (UCH)
Dr- Sergio Lavandero (UCH)

Mensaje Final

- Coronavirus: SARS-CoV-2
- Patología COVID-19
- Ingreso SARS-Cov-2 a nuestras células depende Spike y receptor ACE2
- 12 letras ccu cgg cgg gca en genoma de SARS-CoV-2
- Mecanismos de daño SARS-CoV-2
- Anticuerpos anti-SARS-CoV-2
- Duración de esta pandemia
- Prevención y tratamiento
- Polémica SARS-CoV-2 y fármacos anti-hipertensivos
- ACE2- Angiotensina-(1-9)

ACCDiS y COVID-19

Ciclos de Seminarios COVID-19

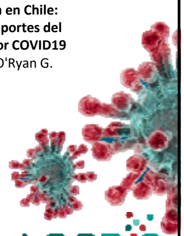
COVID-19 y sus claves históricas
Marcelo López

Llegada del COVID-19 a Chile: su emergencia, evolución y principales estrategias de Salud Pública".
Paula Margozzini

Transmisión y mecanismos de control ambiental de SARS-CoV-2: mitos y realidades
Sandra Cortés

Consideraciones epidemiológicas y de salud pública del virus
Eduardo A. Undurraga

La Pandemia en Chile: evolución y aportes del Consejo Asesor COVID19
Dr. Miguel O'Ryan G.



Live @ACCDiS - Todos los viernes a las 17:00 h.

ACCDiS

Asesorías – Políticas Públicas

- **Mesa de Trabajo - Colegio Médico** (Sandra Cortés)
- **Sociedad Chilena de Epidemiologia** (Sandra Cortés)
- **Comité Asesor COVID-19, Ministerio de Salud y Presidencia** (Catterina Ferreccio, Gonzalo Valdivia, Rafael Araos, Johanna Acevedo)
- **Mesa COVID-19, Comisión Salud y Comisión Futuro del Senado** (Catterina Ferreccio)
- **Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular** (Sergio Lavandero)
- **Revista Circulation** (Sergio Lavandero)
- **Municipalidad de Independencia** (Valentina Parra)

Proyectos al Concurso ANID- COVID-19

- **Transmisión oro-fecal del SARS-CoV-2**
- **Marcadores inmunológicos de severidad de COVID19**
- **Formulación de tecnologías para generación de vacunas para SARS-CoV-2.**
- **Centro Centinela COVID-19**
- **Biosensores para la detección de SARS-CoV-2 en superficies**
- **Biomarcadores de progresión y severidad de COVID-19**
- **Planificación estratégica para el testeo de COVID-19 y cuarentenas.**
- **Valor pronóstico de ACE2 y angiotensina-(1-9) en daño pulmonar**
- **Cohorte del Maule (MAUCO): Encuesta COVID-19**

Trabajo con la Sociedad ACCDIS- PAR-EXPLORA

- Participación de científicos en medios de prensa.
- Publicación de columnas de opinión
- Charlas sobre COVID-19 para público general.
- Actividades para docentes y estudiantes en tiempos de pandemia
- Charlas para apoderados y educadores sobre desarrollo de aprendizaje y autocontrol.
- NotiCiencia, videos cortos aclaratorios sobre el COVID-19

Crisis Sanitaria – Económica - Social

Sociedad **Personas**

Dr. Peng Yinhua (Wuhan)

Dr. René Sanchez (Sotero del Río)