

[Centro de Información de COVID \(CIC\) Charlas científicas de relámpago](#)

Transcripción de una Presentación por Xiaohong Tan (Universidad Estatal de Bowling Green), junio 11 de 2024



Título: [SARS-CoV-3](#)

[Perfil de la Base de Datos del Premio CIC](#)

Premio NSF #: [2028531](#)

[Grabación de Youtube con diapositivas](#)

[Información del seminario web del CIC de la Primavera 2024](#)

Traductor: Yonara Anastacio

---

### Transcripción

#### Diapositiva 1

Hoy voy a hablar sobre el SARS-CoV-3. Mi nombre es Xiaohong Tan, pero pueden llamarme XT. Trabajo en la Universidad Estatal de Bowling Green, en Ohio.

#### Diapositiva 2

Antes de empezar a hablar sobre el SARS-CoV-3, hablemos brevemente sobre las guerras mundiales. Todos conocen la Primera y la Segunda Guerra Mundial, pero ¿cuándo ocurrirá la Tercera? Nadie la quiere, y como bioquímico, mi laboratorio no puede hacer nada por la Tercera Guerra Mundial, pero sí puede contribuir al estudio del SARS-CoV-3.

#### Diapositiva 3

En los últimos 20 años, ya hemos tenido tres brotes de este betacoronavirus: SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2, que aún sigue presente. Dado que en las últimas dos décadas ya hemos visto tres brotes, es muy probable que el próximo betacoronavirus, como SARS-CoV-3, aparezca en la próxima década. Todavía recordamos lo grave que fue la llegada del SARS-CoV-2: muchas personas murieron y la situación fue muy aislante. Por eso, es fundamental que contemos con herramientas para combatir el SARS-CoV-3 con anticipación, ya que podrían salvar muchas vidas. El propósito de mi charla hoy es explicar cómo podemos diseñar una herramienta para SARS-CoV-3 con antelación.

#### Diapositiva 4

¿Qué podría ser el SARS-CoV-3? Si observamos el árbol genealógico de los coronavirus, ubico al posible futuro SARS-CoV-3 justo después de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. Debo destacar que, en el pasado, el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2 y el MERS-CoV pertenecen principalmente al linaje de los betacoronavirus.

#### Diapositiva 5

Esta es una proteína de la espícula de un betacoronavirus. Aquí se muestran las variantes Delta y Ómicron del SARS-CoV-2. La proteína consta de dos dominios: el dominio S1 y el dominio S2. Como pueden ver, el dominio S1 contiene muchas mutaciones, representadas por estos puntos de color. Sin embargo, si observamos el dominio S2, veremos que está altamente conservado. Si comparamos el dominio S2 de los tres betacoronavirus anteriores, notamos que la secuencia de aminoácidos es altamente conservada y su estructura no cambia. Por lo tanto, mi hipótesis es que, si surge un SARS-CoV-3, es muy probable que su dominio S2 permanezca sin cambios. Esto significa que podemos centrarnos en los dominios S2 altamente conservados para encontrar el [?] para que nos ayuden a combatir un futuro SARS-CoV-3.

#### Diapositiva 6

Muchos laboratorios, tanto en la industria como en el ámbito académico, están desarrollando herramientas para combatir la proteína de la espícula. Por ejemplo, los anticuerpos pueden atacar la proteína de la espícula y evitar que se una al receptor humano. En mi laboratorio, diseñamos aptámeros basados en ADN dirigidos a la proteína de la espícula.

#### Diapositiva 7

Entonces, ¿qué son los aptámeros? Un aptámero es un oligonucleótido de cadena sencilla, es decir, una sola hebra de ADN. Estos pueden formar estructuras tridimensionales complejas, lo que les permite reconocer diferentes objetivos. En comparación con los anticuerpos, los aptámeros tienen muchas ventajas. Una ventaja significativa es que los aptámeros de ADN son de muy bajo costo; de hecho, pueden ser hasta 2,000 veces más baratos que los anticuerpos. Si logramos desarrollar herramientas de bajo costo para combatir la proteína de la espícula, tendremos herramientas muy útiles.

#### Diapositiva 8

Como mencioné antes, queremos enfocarnos en los dominios S2 altamente conservados y encontrarlos utilizando aptámeros de ADN. Permítanme hablar brevemente sobre el dominio S1. La proteína de la espícula tiene dos dominios: S1 y S2. Nosotros queremos dirigirnos al dominio S2, que es altamente conservado. El dominio S1 contiene un dominio de unión muy conocido llamado RBD (dominio de unión al receptor). Esta parte de la proteína de la espícula es la que permite al virus reconocer los receptores humanos. Por esta razón, es el objetivo más estudiado en la investigación. Sin embargo, no se puede considerar un objetivo universal, ya que incluso dentro de las variantes Delta y Ómicron de SARS-CoV-2, el dominio S1 presenta muchas mutaciones. Por eso, en su lugar, nos enfocamos en los dominios S2 altamente conservados y utilizamos un enfoque de selección de aptámeros.

## Diapositiva 9

Finalmente, optamos por una sola hebra de ADN. Esta es su estructura y secuencia. Medimos la afinidad de unión y encontramos que está en un rango de nanomolar bajo, lo que indica una afinidad de unión muy buena.

## Diapositiva 10

¿Y qué hay de la especificación de unión? Para evaluarla, utilizamos un ensayo colorimétrico. En este ensayo, si se añade la proteína objetivo, el color cambia a púrpura. En cambio, si se agregan proteínas no específicas, el color permanece rojo. Cuando añadimos la proteína S2, observamos el cambio de color esperado. Si agregamos la proteína de la espícula completa de SARS-CoV-2, que incluye tanto el dominio S1 como el S2, el color también cambia. Del mismo modo, al añadir la proteína de la espícula de SARS-CoV-1, se produce el mismo cambio. Esto era de esperarse, ya que, como mencioné antes, el dominio S2 está altamente conservado. Dado que SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 tienen una alta similitud en este dominio, el aptámero puede reconocer ambos. Sin embargo, cuando probamos con proteínas de fondo no específicas, el color rojo se mantiene, especialmente en el caso del dominio S1. Estos resultados demuestran que nuestros aptámeros tienen una alta afinidad de unión y una especificidad clara para el dominio S2 de distintos betacoronavirus.

## Diapositiva 11

Entonces, a continuación, verificamos la eficiencia de inhibición. En términos simples, si recubrimos el receptor humano aquí y añadimos una proteína de la espícula en el sustrato, veremos el color. Si añadimos inhibidores que impidan que la proteína de la espícula se una al receptor, la intensidad del color será débil o nula.

Si asumimos que la condición sin aptámeros representa el 100%, probamos la secuencia de aptámero aleatorio negativo y observamos que no hay inhibición. Luego, probamos el control positivo, que es el aptámero de ADN reportado. Sabemos que este puede unirse al dominio S1 y que se dirige a la variante salvaje del SARS-CoV-2 aquí, logrando bloquear cerca del 70%. ¿Y qué pasa con nuestros aptámeros? Se comportan de manera muy similar al control positivo, también logrando bloquear la interacción de la proteína de la espícula con el receptor humano.

## Diapositiva 12

Estos datos nos sorprendieron porque, como mencioné antes, el aptámero estaba dirigido al dominio S2, mientras que la proteína de la espícula utiliza el dominio S1 para unirse a las células humanas. Entonces, ¿por qué la unión en el dominio S2 puede afectar la capacidad del dominio S1 para unirse a las células humanas? Aquí está nuestra hipótesis. Basándonos en los datos estructurales, sabemos que, para que la proteína de la espícula se una al receptor ACE2, debe producirse un cambio conformacional en la estructura que permita la apertura del dominio S1. Nuestra hipótesis es que, cuando el aptámero se une al dominio S2, podría inducir un efecto conformacional que impida esta apertura y, por lo tanto, la unión del dominio S1 al receptor ACE2. Sin embargo, a pesar de nuestros esfuerzos y la colaboración con otros investigadores, ha sido muy difícil resolver la estructura completa de este complejo debido a la

naturaleza altamente flexible del aptámero, ya que es un nucleótido de cadena sencilla. Hasta el momento, no hemos logrado obtener datos estructurales concluyentes, pero esta sigue siendo nuestra hipótesis.

#### Diapositiva 13

En conclusión, hemos desarrollado y reportado el primer aptámero anti-S2. Este utiliza un enfoque independiente del RBD para inhibir el virus, bloqueando la interacción de la proteína de la espícula con las células humanas. Dado que el dominio S2 está altamente conservado, creemos que este aptámero representa una herramienta prometedora para adelantarnos a futuras variantes, incluido un posible SARS-CoV-3. En las próximas décadas, si surge un nuevo coronavirus de esta familia, este aptámero podría diseñarse como una herramienta bioanalítica o incluso utilizarse con fines terapéuticos para combatir la enfermedad. Además, es importante destacar que fuimos los primeros en reportar un aptámero anti-S2. Más adelante, se descubrieron anticuerpos dirigidos contra el mismo dominio y se observó que también pueden bloquear la infección viral en células humanas. Sin embargo, nuestro aptámero presenta una ventaja significativa: es 2,000 veces más barato que los anticuerpos, lo que lo convierte en una alternativa accesible y eficiente.

#### Diapositiva 14

Me gustaría aprovechar esta oportunidad para agradecer a la NSF y a BGSU por brindarme su apoyo. Agradezco al grupo Tan de BGSU, especialmente al Dr. Achut Silwal, quien terminó la mayor parte de este trabajo y actualmente se encuentra en la Universidad de Columbia realizando su segundo postdoctorado. También quiero agradecer a mi colaborador, el Prof. Saurabh Chattopadhyay, por su contribución en las estructuras y el análisis. Muchas gracias.