



EDITORIAL

MERS-CoV: transmisión y el papel de nuevas especies hospederas



MERS-CoV, transmission and the role of new host species

Ana Bratanich

Editor Asociado, Revista Argentina de Microbiología

El síndrome respiratorio del Medio Oriente [*the Middle East Respiratory Syndrome (MERS)*] es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus (MERS-CoV). Los síntomas de la infección, si los hay, son comunes a otras enfermedades respiratorias (fiebre, tos, dificultad para respirar, neumonía) y aquella puede afectar a distintos grupos etarios. Tres a cuatro de cada diez personas infectadas con MERS-CoV mueren por la edad avanzada o debido a otras enfermedades crónicas subyacentes.

Esta enfermedad fue comunicada por primera vez en 2012 en Arabia Saudita, lo cual dio origen a su actual nombre. Todos los casos registrados hasta ahora han ocurrido en Medio Oriente o tuvieron relación con individuos que visitaron esa zona. Se han informado casos en Corea del Sur, Abu Dabi, Qatar, Líbano, Argelia, Jordania, Irán, Omán, Kuwait, Estados Emiratos Árabes, Yemen, Bangladesh, Filipinas, China, Túnez, Malasia, Tailandia, Turquía, Italia, Grecia, Francia, Austria, Reino Unido, Alemania y Estados Unidos de Norteamérica¹¹.

Aunque parezca que posee gran capacidad de propagación, los números sugieren que este virus no se transmite eficientemente de un individuo a otro, a menos que el contacto sea muy estrecho. No hay evidencias, por ejemplo, de contagio entre personas compartiendo vuelos comerciales y la transmisión entre miembros de una misma familia es muy baja. El común denominador es el contacto con sujetos enfermos en un ambiente hospitalario. Tal es lo que ocurrió con los dos casos detectados en Estados Unidos en mayo de 2014: individuos relacionados con el cuidado de enfermos

y que regresaban de Arabia Saudita. Las mismas características se observaron en los casos detectados en Italia, Gran Bretaña, Francia y Alemania. Uno de los brotes que ha causado más preocupación, por la rapidez en desarrollarse y por el número de personas afectadas, ha sido el de Corea del Sur en mayo de 2015 (41 enfermos, 4 muertes). El caso índice corresponde a un individuo que había estado de visita en Arabia Saudita y, como en otros casos, fue atendido en un hospital, en donde se produjo la mayoría de los contagios. Resulta interesante la hipótesis de que el alto número de individuos que se infectaron en un tiempo extremadamente corto se haya originado a raíz de un problema de ventilación en la habitación del caso índice. Ello habría conducido a una elevada concentración viral en el ambiente y a la infección simultánea de varios individuos presentes en dicho lugar⁸.

Hasta el momento (octubre de 2015) se han registrado 1523 casos en todo el mundo, con 544 muertes¹¹. La secuenciación nucleotídica y posterior análisis filogenético de varios aislamientos de MERS-CoV provenientes de Arabia Saudita reveló la circulación de varios genotipos virales, con un perfil de transmisión que guarda relación con el movimiento de personas infectadas, pero también con eventos zoonóticos esporádicos (movimiento desde un reservorio animal o de productos animales). En algunos casos, como ocurrió con el brote registrado en la ciudad de Al-Hasa en Arabia Saudita, se pudo comprobar claramente que si bien hubo transmisión entre personas, el caso índice fue producto de un evento zoonótico.

Los distintos genotipos de MERS-CoV asociados a brotes individuales también parecen reflejar incidentes aislados². Los estudios filogenéticos permitieron calcular la tasa evolutiva de este virus. Se halló evidencia de su emergencia en

Correo electrónico: abratanich@vet.uba.ar

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2015.11.001>

0325-7541/© 2015 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

el año 2011, quizás a partir de un virus ancestral de murciélagos, pero con la probable existencia de un hospedero intermediario, fuente de la infección en humanos.

¿Cuáles podrían ser los reservorios más probables? Animales domésticos tales como ovinos, caprinos, bovinos, porcinos y aves, tanto domésticas como silvestres, fueron estudiados serológicamente, pero no mostraron evidencia de positividad. Luego, las miradas se dirigieron a un animal muy común en Arabia Saudita, el camello dromedario. Al principio, los hallazgos fueron muy alentadores, ya que los datos serológicos indicaban que el 90% de estos animales en Arabia Saudita había tenido contacto con el virus. Más aún, cuando se analizaron muestras de sueros de épocas anteriores, se pudo determinar que el virus había estado circulando en camellos dromedarios en Arabia Saudita al menos desde 1992, y en Somalia y Sudán desde 1983.

Más tarde se logró aislar al MERS-CoV de camellos dromedarios. Las secuencias nucleotídicas virales obtenidas de estos aislamientos coincidieron con las halladas en los brotes ocurridos en humanos en el mismo lugar⁵. Varios países (Qatar, Omán, Kuwait, Arabia Saudita, Irán y Egipto) han informado a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) haber detectado el agente en camellos. Todo esto hizo pensar que, efectivamente, esta especie animal era la fuente de las infecciones en humanos. Sin embargo, los estudios realizados para detectar evidencia serológica de infección en personas que han estado en estrecho contacto y por períodos de tiempo prolongados con camellos dromedarios, como aquellos que los crían, han arrojado resultados desalentadores⁶. Esto no descartaría la transmisión a humanos, pero indicaría que dicho evento es raro, tal como sería la transmisión interhumana. Si el virus ha estado circulando en los camellos dromedarios por tan largo tiempo, indudablemente no es tan fácil su transmisión al ser humano. Esta serie de observaciones sugieren que MERS-CoV es un virus no totalmente adaptado para propagarse. Es por ello que muchos piensan que MERS-CoV no representa realmente una amenaza pandémica.

La infección de camellos dromedarios con MERS-CoV, según un comité *ad hoc* de la OIE reunido en agosto de 2014, no reúne los criterios para ser incluida en su lista de enfermedades de denuncia obligatoria. Sin embargo, se decidió que debido a su «potencial» capacidad zoonótica, deberá ser comunicada como una enfermedad emergente¹².

A pesar de todas estas evidencias, hasta que no se obtengan datos concluyentes sobre el papel del camello en la epidemiología de esta enfermedad, el reino de Arabia Saudita ha prohibido para este año 2015 el sacrificio de estos animales como parte de los rituales que se realizan en conmemoración del Hajj anual (peregrinación a la Meca). Asimismo, se ha desalentado el consumo de carne de camello (lo cual ocurre en grandes cantidades en este evento), aunque en realidad lo que se intenta evitar es el contacto estrecho con estos animales.

¿Es posible infectar experimentalmente al camello dromedario? Efectivamente, la infección experimental de este animal con un aislamiento de MERS-CoV produjo una enfermedad respiratoria leve, de corta duración. La excreción de virus fue abundante y ocurrió durante 7 días, aunque la detección de genoma viral por RT-PCR en las secreciones de los animales infectados alcanzó los 35 días posinoculación¹. Este experimento demostró claramente que el camello

dromedario podría ser, en efecto, una fuente del agente viral, y que el animal infectado podría cursar la enfermedad con un cuadro no muy evidente. Una observación interesante de este estudio fue que los animales menores de dos años sufrían una enfermedad mucho más grave que los adultos luego de la infección experimental. Esto dio base a la teoría de que las infecciones en humanos ocurren siguiendo un ciclo que coincide con la época de cría de los camellos dromedarios¹³.

El MERS-CoV pertenece al linaje c del género *Betacoronavirus* (familia *Coronaviridae*) y se reconocen hasta el momento al menos dos clados. Los primeros aislamientos de MERS-CoV pertenecían al hoy denominado clado A, mientras que algunas nuevas secuencias nucleotídicas, entre ellas la aislada de los dromedarios, se agrupan en el clado B⁶.

Tanto el MERS-CoV como el virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), otro coronavirus, parecen haber tenido un origen común lejano en los murciélagos, ya que en ellos se detectan coronavirus muy semejantes, como el coronavirus de la especie *Tylosycteris* (BtCoV-HKU4), el coronavirus de la especie *Pipistrellus* (Bt-HKU5) y el coronavirus de la especie *Nycteris*. De alguna manera, estos virus que circulan en murciélagos fueron transmitidos al camello a mediados de los noventa, y a partir de dicho animal se generó cierta variante viral que pudo, más tarde, infectar a los humanos. Quizás pudo haber sido el mismo murciélago el que generó la variante que infectó a dromedarios y humanos, ya que un virus idéntico al MERS-CoV del caso índice fue también identificado en el murciélago egipcio de las tumbas (*Taphozous perforatus*)¹⁰. Cabe destacar que algunos investigadores o grupos de investigadores señalan que el inicio de las infecciones en humanos parece coincidir con la finalización del período de hibernación de estos murciélagos, momento en que empiezan a ingerir mucho alimento (marzo, abril). Sus excreciones pueden contaminar plantaciones de palmeras, que actúan como fuente de infección de los camellos que ingieren pasturas cerca de ellas. El calor de los meses siguientes ayudaría a controlar la transmisión viral hasta la llegada de la hibernación siguiente⁴.

En el laboratorio, el MERS-CoV ha empezado a revelar sus características particulares. Diferente de otros coronavirus, aun del muy cercano SARS, el MERS-CoV reconoce el receptor celular CD26 (receptor dipeptidil peptidasa 4, DDP4 o CD26) a través de su proteína S (de la palabra *spike*, por espícula en inglés) de superficie, que posee dos subunidades: S1 y S2. La subunidad S1 está involucrada en el reconocimiento directo del receptor celular, mientras que la S2 participa en la fusión entre las membranas celulares y virales³. De manera similar a otros tipos virales, estas dos subunidades deben ser clivadas por proteasas específicas de especie y de tejido, lo cual determina un rango particular de hospedero y un tropismo tisular definido. Por ejemplo, dos mutaciones en este gen otorgaron al BtCoV-HKU4 de los murciélagos la habilidad de reconocer el receptor en las células humanas¹⁴.

¿Qué hace virulento al MERS-CoV? Siguiendo otros ejemplos virales, se supone que algunas de sus proteínas no estructurales pueden estar asociadas a su alto poder patogénico. Como en el SARS, existe una proteína no estructural (NS1) que interfiere con los ARN mensajeros (ARNm) celulares, pero en el MERS-CoV su mecanismo de acción difiere

de cualquier otro descrito con anterioridad. Sorprendentemente, el virus inhibe la traducción de los ARNm celulares en el citoplasma sin afectar los propios, conduciendo así a una profunda disminución en la síntesis de proteínas celulares⁹.

En este momento, muchos laboratorios en el mundo investigan diferentes antivirales y estrategias de vacunación para hacer frente a esta nueva enfermedad. Para ello, resulta crucial conocer a este agente en detalle y encontrar sus blancos terapéuticos potenciales, hecho que hace necesario, en consecuencia, contar con un modelo de laboratorio adecuado. El ratón fue la primera elección. La inoculación del MERS-CoV en ratones Balb-c y ratones *knock-out* para transductores de la señal de interferón (STAT-1) no logró producir síntomas de la enfermedad o permitir la recuperación de virus a partir de homogenatos de pulmón. La transducción del supuesto receptor del MERS-CoV humano (DPP4) en ratones vía adenovirus condujo a la aparición de síntomas semejantes a los observados en personas¹⁵. En primates no humanos como monos rhesus (*Macaca mulatta*) y monos marmoset comunes (*Callithrix jacchus*), la infección con el MERS-CoV solo produjo síntomas respiratorios⁷. Es probable, entonces, que en estos animales se trate de un proceso de adaptación todavía en marcha, similarmente a lo descrito en camellos dromedarios y a lo que ocurre en la mayoría de los humanos infectados.

Actualmente solo los individuos comprometidos inmunológicamente parecen estar en riesgo, tal como se ha observado para otros agentes virales, como el virus influenza. Sin embargo, no debemos olvidar que este virus, al igual que todos los virus de ARN, tiene una gran capacidad para generar mutantes que se adaptan rápidamente a las diferentes presiones de selección. Los camellos dromedarios y los humanos probablemente estén representando cuellos de botella para un virus surgido, al parecer, de los murciélagos. En la actualidad, el MERS-CoV ha logrado replicar en humanos y en camellos. Necesitará ahora de un tiempo para lograr perfeccionar lo que todavía no hace bien, es decir, transmitirse eficientemente entre individuos.

Bibliografía

- Adney DR, van Doremalen N, Brown VR, Bushmaker T, Scott D, de Wit E, Bowen RA, Munster VJ. Replication and shedding of MERS-CoV in upper respiratory tract of inoculated dromedary camels. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1999–2005.
- Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Al-Rabeeh AA, Makhdoom HQ, Assiri A, Al-Tawfiq JA, Alhakeem RF, Madani H, AlRabiah FA, Al Hajjar S, Al-nassir WN, Albarrak A, Flemban H, Balkhy HH1, Alsubaie S, Palser AL, Gall A, Bashford-Rogers R, Rambaut A, Zumla A, Memish ZA. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *Lancet.* 2013;382:1993–2002.
- Cui J, Eden JS, Holmes EC, Wang LF. Adaptive evolution of bat dipeptidyl peptidase 4 (dpp4): implications for the origin and emergence of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology.* 2013;10:304.
- Fakhoury H, Hajeer A. Re-emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus: The hibernating bat hypothesis. *Ann Thorac Med.* 2015;10:218–9.
- Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, Myers R, Godeke GJ, Jonges M, Farag E, Diab A, Ghobashy H, Alhajri F, Al-Thani M, Al-Marri SA, Al Romaihi HE5 Al Khal A, Bermingham A, Osterhaus AD, AlHajri MM, Koopmans MP. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:140–5.
- Hemida MG, Chu DK, Poon LL, Perera RA, Alhammadi MA, Ng HY, Siu LY, Guan Y, Alnaeem A, Peiris M. MERS coronavirus in dromedary camel herd, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1231–4.
- Johnson RF, Via LE, Kumar MR, Cornish JP, Yellayi S, Huzella L, Postnikova E, Oberlander N, Bartos C, Ork BL, Mazur S, Allan C, Holbrook MR, Solomon J, Johnson JC, Pickel J, Hensley LE, Jahrling PB. Intratracheal exposure of common marmosets to MERS-CoV Jordan-n3/2012 or MERS-CoV EMC/2012 isolates does not result in lethal disease. *Virology.* 2015;485:422–30.
- Kupferschmidt K. Did poor ventilation lead to MERS “superspread” in Korea? *Sciencelnsider.* 2015; actualizado 5 de junio [Online] Disponible en: <http://news.sciencemag.org/asiapacific/2015/06/did-poor-ventilation-lead-mers-superspread-korea>.
- Lokugamage KG, Narayanan K, Nakagawa K, Terasaki K, Ramirez SI, Tseng CT, Makino S. Middle East respiratory syndrome coronavirus nsp1 inhibits host gene expression by selectively targeting mRNAs transcribed in the nucleus while sparing mRNAs of cytoplasmic origin. *J Virol.* 2015;89:10970–81.
- Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, Fagbo SF, Kapoor V, Epstein JH, Alhakeem R, Durosinsoun A, Al Asmari M, Islam A, Kapoor A, Briese T, Daszak P, Al Rabeeh AA, Lipkin WI. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1819–23.
- MERS coronamap. [Online] Disponible en: <http://coronamap.com/>.
- OIE-World Organisation for Animal Health. Public health and animal health experts review knowledge on MERS-CoV (Inglés). Informe de prensa 8 de agosto, 2014. [Online] Disponible en: <http://www.oie.int/for-the-media/press-releases/detail/article/public-health-and-animal-health-experts-review-knowledge-on-mers-cov/>.
- Reusken C, Haagmans BL, Koopmans MP. Dromedary camels and Middle East respiratory syndrome: MERS coronavirus in the ‘ship of the desert’. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2014;158:A7806.
- Yang Y, Liu C, Du L, Jiang S, Shi Z, Baric RS, Li F. Two mutations were critical for bat-to-human transmission of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2015;89:9119–23.
- Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihothram SS, Fett C, Zhao J, Gale MJ Jr, Baric RS, Enjuanes L, Gallagher T, McCray PB Jr, Perlman S. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:4970–5.