

La proteína nucleocápside del SARS – CoV-2: un objetivo para el desarrollo de vacunas

Autores : [Noton K. Dutta](#) _____, [Kaushiki Mazumdar](#) _____ y [James T. Gordy](#) _____ **AUTORES INFORMACIÓN Y AFILIACIONES**

DOI : <https://doi.org/10.1128/JVI.00647-20> •



Durante la actual pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha habido un nivel sin precedentes de colaboración global que ha llevado a una rápida caracterización del SARS-CoV-2 (1). Su secuencia comparte un 79,6% de identidad con el SARS-CoV (1 , 2), el virus infeccioso que causó una epidemia en 2003 (2 , 3). El SARS-CoV-2 tiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 30 kb, que incluye cinco marcos de lectura abiertos principales que codifican poliproteínas replicasa no estructurales y proteínas estructurales (1), a saber, pico (S) (4 - 6), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) (7), y están en el mismo orden y de aproximadamente los mismos tamaños que los del SARS-CoV.

La proteína SARS-CoV-2 S se está utilizando como el principal antígeno diana en el desarrollo de vacunas (8 , 9). Sin embargo, los complejos detalles moleculares de la entrada viral pueden conducir a complicaciones con la respuesta a la vacuna, similares a las observadas con los esfuerzos de la vacuna con la proteína Env del VIH tipo 1 (VIH-1) (10). El gen SARS-CoV-2 S tiene un 76% de similitud de aminoácidos con el gen SARS-CoV S (11), y se desarrollaron mutaciones no sinónimas en la proteína S a medida que avanzaba la epidemia de SARS-CoV (12 , 13).

Por el contrario, el gen N está más conservado y estable, con un 90% de homología de aminoácidos y menos mutaciones a lo largo del tiempo (2 , 3 , 11 , 14- 16). Las proteínas N de muchos coronavirus son altamente inmunogénicas y se expresan abundantemente durante la infección (17). Se han detectado altos niveles de anticuerpos IgG contra N en sueros de pacientes con SARS (18), y la proteína N es un antígeno representativo de la respuesta de las células T en un entorno de vacuna, que induce la proliferación de células T específicas del SARS y la actividad citotóxica (19 , 20). Ya hemos demostrado que la región media o C-terminal de la proteína N del SARS-CoV es importante para provocar anticuerpos contra el SARS-CoV durante la respuesta inmune (21 - 23).

Además, nuevos informes han demostrado que la estructura cristalina de la proteína de la nucleocápsida del SARS-CoV-2 es similar a las de las proteínas N del coronavirus descritas anteriormente, pero sus características de potencial electrostático de superficie son distintas (7). Sheikh y col. estudiaron los factores que influyen en las variaciones del gen N entre 13 coronavirus y cómo estos afectan las relaciones virus-huésped, informando un alto% de AT y un bajo% de GC en el contenido de nucleótidos del coronavirus del SARS (24). En este número, Cong et al. (17) utilizó un modelo del virus de la hepatitis de ratón (MHV) para demostrar que la proteína nucleocápsida (N) viral contribuye a formar ribonucleoproteínas helicoidales durante el empaquetamiento del genoma del ARN, regulando la síntesis del ARN viral durante la replicación y transcripción y modulando el metabolismo en sujetos infectados. Este estudio complementa otros que han demostrado que N tiene múltiples funciones (25). Es cada vez más evidente cuán crítica es esta proteína para múltiples pasos del ciclo de vida viral. Estos informes ofrecen conocimientos importantes y oportunos sobre la proteína N del SARS-CoV-2, un objetivo de la vacuna que tiene algunas ventajas distintas sobre otros posibles antígenos del SARS-CoV-2. Debido a la conservación de la secuencia de la proteína N, el conocimiento cada vez

mayor de su genética y bioquímica, y su fuerte inmunogenicidad, la proteína N del SARS-CoV-2 debe considerarse como una vacuna candidata para el SARS-CoV-2.

EXPRESIONES DE GRATITUD

No recibimos financiación.

No informamos ningún conflicto de intereses. Hemos enviado el formulario ICMJE para la divulgación de posibles conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. 2020. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen en murciélagos. *Nature* 579: 270-273.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

2.

Marra MA, Jones SJM, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YSN, Khattra J, Asano JK, Barber SA, Chan SY, Cloutier A, Coughlin SM, Freeman D, Girn N, Griffith OL, Leach SR, Mayo M, McDonald H, Montgomery SB, Pandoh PK, Petrescu AS, Robertson AG, Schein JE, Siddiqui A, Smailus DE, Stott JM, Yang GS, Plummer F, Andonov A, Artsob H, Bastien N, Bernard K, Booth TF, Bowness D, Czub M, Drebot M, Fernando L, Flick R, Garbutt M, Gray M, Grolla A, Jones S, Feldmann H, Meyers A, Kabani A, Li Y, Normand S, Stroher U, Tipples GA, Tyler S, Vogrig R, Ward D, Watson B, Brunham RC, Krajden M, Petric M, Skowronski DM, Upton C, Roper RL. 2003. La secuencia del genoma del coronavirus asociado al SARS. *Science* 300: 1399-1404.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

3.

Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. 2003. Identificación de un nuevo coronavirus en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo. *N Engl J Med* 348: 1967-1976.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

4.

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. 2020. Estructura Cryo-EM del pico 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Science* 367: 1260-1263.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

5.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. 2020. Estructura, función y antigenicidad de la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2. *Cell* 181: 281-292.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

6.

Jaimes JA, André NM, Millet JK, Whittaker GR. 2020. El modelado estructural de la proteína de pico del nuevo coronavirus (nCoV) de 2019 revela un bucle de activación proteolíticamente sensible como una característica distintiva en comparación con el SARS-CoV y los coronavirus similares al SARS relacionados. *bioRxiv* doi:

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[Google Académico](#)

7.

Kang S, Yang M, Hong Z, Zhang L, Huang Z, Chen X, He S, Zhou Z, Zhou Z, Chen Q, Yan Y, Zhang C, Shan H, Chen S. 2020. Estructura cristalina del SARS-CoV El dominio de unión del ARN de la proteína de la nucleocápside -2 revela sitios potenciales únicos para el direccionamiento del fármaco. *bioRxiv* doi:

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[Google Académico](#)

8.

Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI, Gutierrez RA, Gwee SXW, Chua PEY, Yang Q, Ng XY, Yap RK, Tan HY, Teo YY, Tan CC, Cook AR, Yap JC, Hsu LY. 2020. Diagnóstico, vacuna y terapéutica rápidos potenciales para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV): una revisión sistemática. *J Clin Med* 9: E623.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

9.

Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. 3 de marzo de 2020. La gama de vacunas contra el SARS-CoV-2: una descripción general. *Curr Trop Med Rep* doi:

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

10.

Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, Cicala C, Leavitt SA, Majeed S, Steenbeke TD, Venturi M, Chaiken I, Fung M, Katinger H, Parren PW, Robinson J, Van Ryk D, Wang L, Burton DR, Freire E, Wyatt R, Sodroski J, Hendrickson WA, Arthos J. 2002. El VIH-1 evade la neutralización mediada por anticuerpos a través del enmascaramiento conformacional de los sitios de unión al receptor. *Nature* 420: 678–682.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

11.

Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. 8 de abril de 2020. Una homología de secuencia y un enfoque bioinformático pueden predecir objetivos candidatos para las respuestas inmunitarias al SARS-CoV-2. *Microbio huésped celular* doi:

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

12.

Ruan YJ, Wei CL, Ee AL, Vega VB, Thoreau H, Su ST, Chia JM, Ng P, Chiu KP, Lim L, Zhang T, Peng CK, Lin EO, Lee NM, Yee SL, Ng LF, Chee RE, Stanton LW, Long PM, Liu ET. 2003. Análisis comparativo de la secuencia del genoma completo de 14 aislados de coronavirus del SRAS y mutaciones comunes asociadas con supuestos orígenes de la infección. *Lancet* 361: 1779-1785.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

13.

Yang ZY, Werner HC, Kong WP, Leung K, Traggiai E, Lanzavecchia A, Nabel GJ. 2005. Evasión de la neutralización de anticuerpos en coronavirus emergentes del síndrome respiratorio agudo severo. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 797–801.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

14.

Holmes KV, Enjuanes L. 2003. Virología. El coronavirus del SARS: una era posgenómica. *Science* 300: 1377-1378.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

15.

Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Penaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Gunther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. 2003. Caracterización de un nuevo coronavirus asociado a síndrome respiratorio agudo severo. *Science* 300: 1394-1399.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

dieciséis.

Zhu Y, Liu M, Zhao W, Zhang J, Zhang X, Wang K, Gu C, Wu K, Li Y, Zheng C, Xiao G, Yan H, Zhang J, Guo D, Tien P, Wu J. 2005. Aislamiento del virus de un paciente con SRAS y análisis de todo el genoma de mutaciones genéticas relacionadas con la patogénesis y la epidemiología de 47 aislados de SRAS-CoV. *Virus Genes* 30: 93-102.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

17.

Cong Y, Ulasli M, Schepers H, Mauthe M, V'Kovski P, Kriegenburg F, Thiel V, de Haan CAM, Reggiori F. 2020. El reclutamiento de proteínas nucleocápsidas en complejos de replicación-transcripción juega un papel crucial en el ciclo de vida del coronavirus. *J Virol* 94: e01925-19.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[Google Académico](#)

18.

Leung DT, Tam FC, Ma CH, Chan PK, Cheung JL, Niu H, Tam JS, Lim PL. 2004. La respuesta de anticuerpos de los pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SARS) se dirige a la nucleocápside viral. *J Infect Dis* 190: 379–386.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

19.

Gao W, Tamin A, Soloff A, D'Aiuto L, Nwanegbo E, Robbins PD, Bellini WJ, Barratt-Boyes S, Gambotto A. 2003. Efectos de una vacuna contra el coronavirus asociado al SARS en monos. *Lancet* 362: 1895–1896.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

20.

Okada M, Takemoto Y, Okuno Y, Hashimoto S, Yoshida S, Fukunaga Y, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Takai H, Okada C, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Matsumoto M, Kase T, Demello DE, Peiris JS, Chen PJ, Yamamoto N, Yoshinaka Y, Nomura T, Ishida I, Morikawa S, Tashiro M, Sakatani M. 2005. El desarrollo de vacunas contra el virus corona del SARS en ratones y SCID-PBL / hu ratones. *Vaccine* 23: 2269–2272.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

21.

Lee HK, Lee BH, Dutta NK, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Kim DJ, Na YR, Noh KJ, Park SH, Kariwa H, Nakauchi M, Mai Le Q, Heo SJ, Park JH. 2008. Detección de anticuerpos contra el coronavirus del SARS utilizando proteínas nucleocápsidas truncadas recombinantes mediante ELISA. *J Microbiol Biotechnol* 18: 1717-1721.

[Ir a la cita](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

22.

Dutta NK, Mazumdar K, Lee BH, Baek MW, Kim DJ, Na YR, Park SH, Lee HK, Kariwa H, Mai Le Q, Park JH. 2008. Búsqueda de un sitio objetivo potencial del gen de la nucleocápside para el diseño de una vacuna de ADN del SARS basada en epítopos. *Immunol Lett* 118: 65-71.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

23.

Lee HK, Lee BH, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Kim DJ, Na YR, Noh KJ, Park SH, Kumar DN, Kariwa H, Nakauchi M, Heo SJ, Park JH. 2010. Producción de anticuerpos específicos contra la proteína de la nucleocápside del coronavirus del SARS sin reactividad cruzada con los coronavirus humanos 229E y OC43. *J Vet Sci* 11: 165-167.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

24.

Sheikh A, Al-TaHER A, Al-Nazawi M, Al-Mubarak AI, Kandeel M. 2020. Análisis del uso de codones preferidos en los genes N del coronavirus y sus implicaciones para la evolución del genoma y el diseño de vacunas. *J Virol Methods* 277: 113806.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

25.

Chang CK, Hou MH, Chang CF, Hsiao CD, Huang TH. 2014. La proteína nucleocápside del coronavirus del SARS: formas y funciones. *Antiviral Res* 103: 39–50.

[Ir a la cita](#)

[Crossref](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)