

## Hibridación de anticuerpos en la Covid-19

### Antibody hybridization in Covid-19

Jhan Sebastián Saavedra-Torres<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4197-5424>

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0834-3385>

<sup>1</sup>Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

\*Autor para la correspondencia. [jhansaavedra@unicauca.edu.co](mailto:jhansaavedra@unicauca.edu.co)

#### RESUMEN

**Introducción:** El nuevo coronavirus tiene material genético. Esto permite a un receptor transformarse en el sitio de acción polibásica y es capaz de infectar a través de múltiples receptores de entrada y resaltar a las proteínas de tipo espiga (S). La proteína 'espiga' es una proteína de fusión viral de la Covid-19, es por ello que en la búsqueda terapéutica se establece las siguientes preguntas, ¿la hibridación de anticuerpos logrará ganar la guerra contra la pandemia de la Covid-19?; o ¿el plasma rico en anticuerpos puede mantener a las personas fuera de las unidades de cuidados intensivos? Estas preguntas radican en que los estudios actuales no establecen la verdadera utilidad de la terapia inmunológica.

**Objetivo:** Presentar la utilidad de anticuerpos híbridos ante la actual pandemia de la Covid-19 y otros coronavirus.

**Métodos:** Se desarrolló una revisión bibliográfica a partir de la evidencia existente acerca del panorama de la proteómica en el estudio del sistema inmune para combatir infecciones. Se utilizó un margen de tiempo entre el año 1999 al 2020. Se seleccionaron un total de 37 documentos que cumplen con los protocolos de inclusión en idioma inglés o español; en la búsqueda se utilizaron términos MeSH. Se escogieron estudios de orden observacional o analíticos; de carácter experimental, reporte de casos que dataran aspectos bioquímicos, biológicos, patológicos y clínicos del sistema inmune como blanco terapéutico ante la pandemia actual. El análisis documental fue realizado por el Grupo de Investigación en Salud de la Universidad del Cauca-Popayán, con apoyo y dirección de la Universidad de Houston, Texas (EEUU), con el apoyo de profesorado del Programa de Investigación Humana de la NASA.

**Resultados:** La respuesta positiva para controlar esta pandemia está basada en los cuidados preventivos y en las posibles terapias innovadoras ante los nuevos coronavirus que logren transmitirse de animales a humanos. Se resalta el posible uso de anticuerpos de dominio único híbridos para frenar infecciones víricas nuevas.

**Conclusiones:** Se resalta el posible uso de anticuerpos de dominio único híbridos para frenar infecciones víricas nuevas.

**Palabras clave:** anticuerpos; virus; plasma; inmunología; coronavirus; inmunoglobulinas.

## ABSTRACT

**Introduction:** The new coronavirus has genetic material. This allows a receptor to transform into the polybasic site of action and it is capable of infecting through multiple entry receptors and highlighting spike-like (S) proteins. The spike protein is a viral fusion protein of Covid-19, which is why in the therapeutic search the following questions are established, will antibody hybridization succeed in winning the war against the Covid-19 pandemic? Or can antibody-rich plasma keep people out of intensive care units? These questions are that current studies do not establish the true utility of immune therapy.

**Objective:** To settle the usefulness of hybrid antibodies to the current Covid-19 pandemic and other coronaviruses.

**Methods:** A bibliographic review was developed from the existing evidence about the panorama of proteomics in the study of the immune system to fight infections. A time frame was used between 1999 and 2020. A total of 37 documents, in English or Spanish, that comply with the inclusion protocols were selected; MeSH terms were used in the search. Observational or analytical studies were chosen; experimental, case report dating biochemical, biological, pathological and clinical aspects of the immune system as a therapeutic target in the current pandemic. The documentary analysis was carried out by the Health Research Group of the Universidad del Cauca-Popayán, with the support and direction of the University of Houston, Texas (USA), with the support of faculty from NASA Human Research Program.

**Results:** The positive response to control this pandemic is based on preventive care and possible innovative therapies for the new coronaviruses that manage to be transmitted from animals to humans.

**Conclusions:** The possible use of hybrid single domain antibodies to stop new viral infections is highlighted.

**Keywords:** antibodies; virus; plasma; immunology; coronavirus; immunoglobulins.

Recibido: 25/07/2020

Aprobado: 15/12/2020

## Introducción

La infección por el virus SARS CoV 1 y el MERS es capaz de inhibir ciertas vías de respuesta de la inmunidad innata como la producción de interferón de tipo I, y de disminuir la expresión de moléculas HLA de clase I y II en las células presentadoras de antígenos. En el SARS CoV 2 se detecta linfopenia de forma significativa hasta en más del 80 % de los pacientes. Los individuos con grado

mayor de linfopenia o un ratio elevado de neutrófilos/linfocitos en recuentos absolutos presentan peor evolución y pronóstico. Esta linfopenia afecta a todas las subpoblaciones linfocitarias. En la defensa frente a todos los coronavirus, se ha demostrado que no solo es importante la producción de anticuerpos neutralizantes, sino también de inmunidad celular de tipo Th1 con activación de células CD8+ citotóxicas y células naturales *killer*.<sup>(1)</sup>

Se debe tener en cuenta que la respuesta humoral tiene una función protectora posterior a la infección, se encarga de la producción de anticuerpos que evitan una próxima reinfección. En el caso de la epidemia de SARS-CoV del año 2002, los epítomos o determinantes antigénicos para los linfocitos T y B se establecieron para las proteínas estructurales del virus. Aunque, hasta el momento es limitado el conocimiento sobre respuesta humoral en SARS-CoV-2, la evidencia muestra que las respuestas específicas de los linfocitos T son importantes para el reconocimiento de SARS-CoV-2 y a su vez, en la destrucción de las células infectadas, particularmente, en el tejido pulmonar de los individuos afectados.<sup>(2)</sup>

Cabe destacar que, evaluar las estrategias de apoyo terapéutico, permite exponer posibles planteamientos de resolución para la actual problemática mundial. Estas herramientas se edifican en base a modelos animales semejantes, con el objetivo de trasponer a ejemplares humanos. Por lo antes expuesto, el objetivo de esta investigación fue presentar la utilidad de anticuerpos híbridos ante la actual pandemia de la Covid-19 y otros coronavirus.

## Efectividad de la terapia de suero por inmunoglobulinas

Este régimen de tratamiento aun en primeras fases de evaluación, puede ser una de las soluciones prácticas a futuro. La terapia de suero fue reemplazada gradualmente por anticuerpos purificados de sueros agrupados, e inmunoglobulina intravenosa.<sup>(2,3,4)</sup> El fundamento original para la aplicación terapéutica de inmunoglobulinas fue la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas con inflamación descontrolada, además es uno de los pilares de enfermedades inmunes que no son de fácil manejo.<sup>(5)</sup>

Las limitaciones y los efectos secundarios de la administración intramuscular de inmunoglobulinas condujeron al desarrollo de preparaciones para uso intravenoso.<sup>(2,3,6)</sup> A principios de la década de 1980 se describió un efecto inmunomodulador que generó un aporte en el manejo de infecciones y patologías de principios inmunológicos.<sup>(7)</sup> Desde entonces, se ha establecido en ensayos controlados la eficacia de la inmunoglobulina en enfermedades como la púrpura trombocitopénica idiopática, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Guillain-Barré, la dermatomiositis y muchas otras infecciones.<sup>(7)</sup>

Existe evidencia significativa que sustenta el uso y la acción de las inmunoglobulinas.<sup>(8)</sup> Estas poseen un efecto modulador a nivel de las células T, células B y macrófagos, interfieren con la producción y degradación de anticuerpos, regulan la cascada del complemento y tienen efectos en la red de

citoquinas. Sin embargo, el mecanismo preciso de acción aún no está descrito a su cabalidad.<sup>(8,9)</sup>

La evidencia actual sustenta que el uso de inmunoglobulinas en el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV; coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)) no es lo suficientemente útil.<sup>(10)</sup>

## ¿Por qué se evidencia una fácil propagación del virus?

Para infectar una célula, los coronavirus usan una proteína 'espiga' que se une a la membrana celular, con un proceso que es activado por enzimas celulares específicas.<sup>(11)</sup> La proteína 'espiga' es, como lo describe su nombre, una proteína de fusión viral que forma los picos característicos o peplómeros, que se encuentran en la superficie viral que median la unión del virus, fusión, y la entrada en la célula huésped. Se escinde en dos subunidades: S1, que se une a los receptores en la célula huésped, y S2, que media la fusión de la membrana.<sup>(12,13,14)</sup>

La genómica describe que esta proteína espiga difiere de la de los parientes cercanos, y conserva un sitio activado por una enzima de la célula huésped llamada furina.<sup>(13)</sup> La furina se encuentra en gran variedad de los tejidos humanos, incluidos los pulmones,<sup>(12,13,14,15)</sup> el hígado y el intestino delgado, lo que significa que el virus tiene un gran potencial de infección. Por ello es que el hallazgo puede explicar algunos de los síntomas y compromisos orgánicos observados en las personas infectadas con coronavirus, tales como insuficiencia hepática e insuficiencia respiratoria, ante el hallazgo imagenológico e histopatológico de fibrosis pulmonar.<sup>(16)</sup>

Es necesario ratificar que esta enzima facilita la adhesión y propagación del SARS CoV 2;<sup>(15)</sup> a diferencia el síndrome respiratorio Agudo Grave (SARS) o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), identificados en años anteriores y otros coronavirus del mismo género, los cuales no poseen sitios de activación de furina.<sup>(11)</sup>

Se debe destacar que la presencia de esta enzima puede ser considerado uno de los factores asociados a la diseminación del virus; pero no se puede determinar como un factor primario puesto que la propagación de una pandemia se asocia a desencadenantes multifactoriales, como lo evidencia la pandemia de gripe española de 1918, pandemia con altas tasas de mortalidad y que no contó con un sitio de activación de furina.<sup>(15,16,17)</sup>

El artículo científico "The proximal origin of SARS-CoV-2", evidencia en datos aislados del SARS-CoV-2 y de otros coronavirus, que tienen características notables. El SARS-CoV-2 tiene un dominio de unión al receptor que con el paso del tiempo y la coalición con diversas especies de animales, le otorga la capacidad de optimizarse y realizar múltiples conexiones de códigos que permiten al (ARN) ser modificado y simular la naturaleza de otros virus, cuando nos referimos a mapa genético.<sup>(1)</sup> El representante de la pandemia actual, el SARS-CoV-2<sup>(18,19)</sup> se

reconoce como un beta coronavirus de ARN monocatenario envuelto, de sentido positivo y no se replica usando ADN intermedio.<sup>(1)</sup>

Este coronavirus tiene material genético que le permite a un receptor ser sitio de acción polibásica, en otros términos, tiene la capacidad de unirse y trabajar dentro de células animales y humanas. Así mismo, infecta a través de múltiples receptores de entrada.<sup>(20)</sup> El empaquetado de ARN genómico en virus de ARN monocatenario de sentido positivo es una parte clave del ciclo infeccioso viral;<sup>(21)</sup> sin embargo, este paso no se comprende completamente. A diferencia de los virus de ADN y ARN bicatenarios, este proceso se combina con el ensamblaje de nucleocápsides (material genético envuelto en su cápside). Desde el punto de vista del ensamblaje, una de las características a matizar de estos virus son los procesos espontáneos, puesto que no requieren trifosfato de adenosina (ATP) para ingresar a la célula.<sup>(1,18,22)</sup>

En muchos virus el ensamblaje es automático, es decir, los capsómeros se unen alrededor del ácido nucleico por sí solos. El ensamblaje de la nucleocápside y la replicación del ARN de los virus de ARN de sentido positivo se producen en el citoplasma.<sup>(18)</sup>

La función del gen Gag consiste en producir las proteínas estructurales de los virus que pertenecen a la familia retrovirus. Este fragmento se identificó dentro del virus que simula la proteína descrita en tres países diferentes (Tailandia, Kenia e India). Este virus no podría ser la fuente de esas secuencias de inserción en el genoma del 2019-nCoV. Este es un mapa de secuencias que se comparte con tres virus distintos. Se debe tener claro que los tres virus y códigos insertados en el 2019-nCoV son de la familia del coronavirus.<sup>(22)</sup>

## **¿Puede el plasma rico en anticuerpos Covid-19 mediar las posibles complicaciones de la enfermedad y evitar la internación en unidades de cuidados intensivos?**

Los estudios recientes buscan un instrumento de inmunización a través de la vacuna. Así mismo se han evaluado otras herramientas como el uso de la sangre de personas recuperadas de la Covid-19 puesto que, el plasma rico en anticuerpos, puede ser considerado una terapia inmune coadyuvadora.<sup>(23)</sup>

Esta terapia denomina un posible antídoto para la enfermedad permitiría generar una victoria logística manteniendo fuera de la UCI a un gran porcentaje de la población infectada.<sup>(24,25)</sup> Los científicos categorizan a esta medida como 'terapia de anticuerpos pasivos' porque una persona recibe anticuerpos externos, en lugar de generar una respuesta inmune por sí misma, como lo haría posterior a la administración de una vacuna.<sup>(23)</sup>

Los anticuerpos compuestos por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, y en su extremo existe una región hipervariable, son un componente importante en las respuestas inmunes del huésped a los patógenos virales. Debido a su proceso de maduración único, los anticuerpos pueden evolucionar para otorgar especificidad

a los antígenos virales.<sup>(26)</sup> Se pueden localizar en la sangre o en otros fluidos del cuerpo; son utilizados por el sistema inmunitario para reconocer y bloquear virus, bacterias, parásitos u hongos mediante linfocitos denominados células B.<sup>(27)</sup>

Según la composición, la región hipervariable es la que cambia de un anticuerpo a otro, y permite tener una gran diversidad de anticuerpos que podrán responder a la enorme variedad de antígenos, reconocidos como agentes externos, no propios del organismo (virus, bacteria, toxina).<sup>(28)</sup>

Uno de los pilares de la investigación radica en comprender la interacción huésped viral y los mecanismos de patogénesis viral<sup>(28)</sup> para establecer posibles tratamientos para las infecciones virales.<sup>(29)</sup>

La aplicación más temprana de anticuerpos como tratamiento para infecciones virales se remonta a principios del siglo XX,<sup>(30)</sup> mediante el uso de sueros obtenidos de humanos infectados sin sus estigmas.<sup>(28,29)</sup> Por esa razón, se plantea el uso del plasma rico en anticuerpos de pacientes infectados y recuperados del SARS CoV2, como terapia inmune coadyuvadora.<sup>(24,25)</sup> El objetivo es contribuir en esta urgencia sanitaria que se presenta actualmente y disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad.<sup>(23)</sup>

Estados Unidos de América y China adelantan estudios con base a la respuesta terapéutica del plasma actual. El enfoque se remonta a la década de 1890; uno de los estudios de caso más grandes que data durante la pandemia del virus de la gripe H1N1 de 1918. Más de 1.700 pacientes recibieron suero sanguíneo de los sobrevivientes,<sup>(24,25)</sup> de igual manera se ha logrado evidenciar un éxito modesto durante brotes anteriores de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y ébola. Sin embargo, las conclusiones no cumplen con los estándares vigentes.<sup>(23)</sup> Es por ello, que los investigadores de EEUU trabajan para articularle al plasma rico en anticuerpos nuevas mejoras que potencien la respuesta del sistema inmune.<sup>(31)</sup>

Es importante reconocer que la fracción de sangre que contiene anticuerpos de personas que se habían recuperado de la Covid-19 hasta el momento solo ha reportado resultados preliminares. Una ventaja de esta herramienta terapéutica es la disponibilidad inmediata a diferencia de los medicamentos y las vacunas que tardan meses o años en desarrollarse. Esta alternativa es relativamente segura siempre que se cuente con análisis previos.<sup>(24,25)</sup>

Existe un reporte de 4 casos de pacientes críticamente enfermos con la Covid-19 manejados en UCI, con falla ventilatoria refractaria a manejo con ventilación mecánica y falla orgánica multisistémica en manejo con múltiples esquemas de tratamiento. En ellos el suero se utilizó como última alternativa instaurada. Eventualmente todos los pacientes se recuperaron sin reportar reacciones adversas graves. En este instante no se cuenta con el aval para el uso rutinario ni por la guía Sobreviviendo a la Sepsis, ni por la guía de la Universidad de Wuhan.<sup>(32)</sup> El reto del método radica en la búsqueda del aval como medida provisional y disponibilidad del recurso humano de donantes. Los investigadores esperan que el uso se extienda a las personas con alto riesgo de desarrollar la Covid-19 como las enfermeras y los médicos.<sup>(23)</sup>

## ¿Pueden los anticuerpos mediar la respuesta del huésped al virus?

El Doctor Jason McLellan, del Departamento de Biociencias Moleculares, Universidad de Texas en Austin (Texas) con su equipo de trabajo, se dedicó a reconocer al coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y estudiar de modo minucioso al coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1)<sup>(30,33,34)</sup> en busca del método de inhibir los coronavirus reconocidos como virus de ARN de sentido positivo envueltos que se dividen en cuatro géneros ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Dentro de estos géneros existe mínimo siete virus que pueden causar enfermedades en humanos, y cuatro de estos virus circulan estacionalmente entre la población mundial; un gran porcentaje de ella manifiesta sintomatología respiratoria leve.<sup>(15,17)</sup>

Los virus como el SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son patógenos zoonóticos, que han causado epidemias y ahora pandemias con síntomas graves, y a menudo fatales después de emerger en el ser humano. Para estos betacoronavirus altamente patógenos, es relevante expresar que el experimento y desarrollo de terapias con anticuerpos fusionados; llamados híbridos, ante especies consideradas una posible solución temprana. Los datos sugieren que tales anticuerpos podrían ser útiles para combatir las epidemias de coronavirus.<sup>(33)</sup>

El Departamento de Biociencias Moleculares de la Universidad de Texas demostró que los anticuerpos de una especie animal conocida como llama, clasificada como *Lama glama*, podrían efectuar respuesta en la lucha contra varios coronavirus que infectan a los humanos, tras un estudio de infección controlada con coronavirus; para ello se realiza la fusión experimental de un anticuerpo del SARS de una llama, con un anticuerpo.<sup>(35)</sup> Se demostró que un anticuerpo neutralizó el coronavirus responsable del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y eliminó el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), al momento de aislar dos anticuerpos de la llama *lama glama* y su proyección al uso en humanos, como lo sugieren en el estudio.<sup>(33)</sup>

El aislamiento y la caracterización de anticuerpos de dominio único de una llama inmunizada, con picos de coronavirus son estabilizados por pre fusión.<sup>(17)</sup> Se destaca que los anticuerpos de otra especie demuestran que otros sistemas inmunes ajenos al del humano puede trabajar en estos virus, que hacen uso de una proteína de envoltura grande llamada S para captar los receptores de la célula huésped y catalizar la fusión de la membrana. El experimento busca determinar qué otras especies animales inhiben este receptor.<sup>(34)</sup>

Dentro del amplio campo de enfoque terapéutico, se destaca el rol que desempeñan estas proteínas S como objetivo vulnerable para el desarrollo de terapias para combatir estos coronavirus altamente patógenos. Estos anticuerpos de dominio único aislados en la llama son capaces de neutralizar potentemente los virus pseudotipados de MERS-CoV o SARS-CoV-1.<sup>(33,36,37)</sup>

Las estructuras cristalinas de estos anticuerpos de dominio único unidos a sus objetivos virales respectivos revelan dos epítomos distintos, pero ambos bloquean la unión del receptor o proteínas S. <sup>(33,35)</sup>

Se demostró que al evaluar la respuesta empleando dos anticuerpos del mismo reino animal (humano-animal), un anticuerpo híbrido logra neutralizar el virus responsable de COVID-19. <sup>(33,35)</sup>

Finalmente, el modelo animal define que al aislar dos anticuerpos, estos pueden unirse a la proteína S para facilitar el ingreso del coronavirus a las células, eliminando el SARS en humanos y frenando la acción del MERS. Estos datos proporcionan una base molecular para la neutralización de los betacoronavirus patógenos por anticuerpos de dominio único unidos a sus objetivos virales, sugiriendo de forma directa que estas moléculas pueden transformarse en blancos terapéuticos durante los brotes de coronavirus, o próximas pandemias. <sup>(30)</sup>

La respuesta positiva para controlar esta pandemia está basada en los cuidados preventivos, medidas coadyuvantes de larga data y en las posibles terapias en estudio ante los nuevos coronavirus que logren traslapar de animales a humanos. Se resalta el posible uso de anticuerpos de dominio único híbridos para frenar infecciones víricas nuevas.

### Agradecimientos

Los autores estamos cordialmente agradecidos por la colaboración brindada por la Universidad del Cauca y el departamento de medicina interna, Universidad de Houston (EEUU) por su gran motivación y apoyo en el camino del aprendizaje e investigación.

### Referencias bibliográficas

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
2. Behring E, Kitasato S. Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Dtsch Med Wochenschr. 1890;16:1113-14.
3. Barandun S, Kistler P, Jeunet F, Isliker H. Intravenous administration of human g-globulin. Vox Sang. 1962;7:157-74.
4. Andersson J, Skansén-Saphir U, Sparrelid E, Andersson U. Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. Clin Exp Immunol. 1996;104(Suppl 1):10-20.
5. Aukrust P, Froland SS, Liabakk N-B, Müller F, Nordoy I, Haug C, *et al.* Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. Blood. 1994;84:2136-43.
6. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, *et al.* Metcalfe DD. F(ab)<sup>2</sup>-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a

- novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med.* 2003;(4):431-8. <https://doi.org/10.1038/nm836>
7. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood.* 2003;101:758-7.
  8. Bieber AJ, Warrington A, Pease LR, Rodriguez M. Humoral autoimmunity as a mediator of CNS repair. *Trends Neurosci.* 2001;24(Suppl):39-44.
  9. Bouhlal H, Hocini H, Quillent-Gregoire C, Donkova V, Rose S, Amara A, et al. Antibodies to C-C chemokine receptor 5 in normal human IgG block infection of macrophages and lymphocytes with primary R5-tropic strains of HIV-1. *J Immunol.* 2001;166:7606-11. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.12.7606>
  10. Juanjuan Zhao Jr, Quan Yuan, Haiyan Wang; medRxiv; Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease. 2019. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>
  11. WHO, Update on COVID-19 in vitro diagnostics listed by National Regulatory Authorities in IMDRF jurisdictions; Published on 24 March 2020: points 4, 6, 7 and 8 were amended. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/200408-imdrf-covid19-listing-update>
  12. Wong MC, Javornik Cregeen SJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *bioRxiv.* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>
  13. Wang N. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China. *Virol. Sin.* 2018;33:104-07.
  14. Liu P, Chen W, Chen, JP. Viral metagenomics revealed sendai virus and coronavirus infection of Malayan pangolins ( *Manis javanica* ) *Viruses.* 2019;11:979.
  15. Yang XL. Isolation and characterization of a novel bat coronavirus closely related to the direct progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2015;90:3253-56.
  16. Menachery VD. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 2015;21:1508-13.
  17. Letko M. Adaptive evolution of MERS-CoV to species variation in DPP4. *Cell Rep.* 2018;24:1730-37.
  18. Comas Garcia M. Packaging of Genomic RNA in Positive-Sense Single-Stranded RNA Viruses: A Complex Story. *Viruses.* 2019;11:253. <https://doi.org/10.3390/v11030253>
  19. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), *Nature Reviews Drug Discovery.* 2020[acceso: 03/05/2020];19:149-150. Disponible en: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-020-00016-0/d41573-020-00016-0.pdf>
  20. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.

21. Liu Y, Wang C, Mueller S, Paul AV, Wimmer E, Jiang P. Direct interaction between two viral proteins, the nonstructural protein 2c and the capsid protein vp3, is required for enterovirus morphogenesis. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1001066. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001066>
22. Chuan Xiao. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):378-81. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1727299>
23. Casadevall A. The convalescent sera option for containing COVID-19; *JCI: J. Clin. Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
24. Maxmen A. How blood from coronavirus survivors might save lives. *Nature.* 2020;580(7801):16-17. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00895-8>
25. Casadevall A. How a Boy's Blood Stopped an Outbreak; *The Wall Street Journal.* 2020;6:48.
26. Stangel M, Pul R. Basic principles of intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment. *J. Neurol.* 2006;253:V18-24. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-5003-1>
27. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. Octava. Expert Consult E, editor. New York: ELSEVIER; 2015.
28. Winau F, Westphal O, Winau R. Paul Ehrlich--in search of the magic bullet. *Microbes Infect.* 2004;6:786-89. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.04.003>
29. Meng W. Rapid generation of human-like neutralizing monoclonal antibodies in urgent preparedness for influenza pandemics and virulent infectious diseases. *PLoS ONE.* 2013;8:e66276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066276>
30. Ying T, Prabakaran P, Du L. Junctional and allele-specific residues are critical for MERS-CoV neutralization by an exceptionally potent germline-like antibody. *Nat Commun.* 2015;6:8223. <https://doi.org/10.1038/ncomms9223>
31. Maxmen A. How blood from coronavirus survivors might save lives. *News in focus 2020*; Springer Nature Limited. PDF version EMS personnel work outside the Emergency Department at St. Barnabas Hospital, NYC Hospitals in New York City are beco. 2020[acceso: 03/05/2020]. Disponible en: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-00895-8/d41586-020-00895-8.pdf>
32. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *Chest.* 2020;158(1):e9-e13. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>
33. Zhao G, He L, Sun S, Qiu H, Tai W, Chen J, et al. A Novel Nanobody Targeting middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) receptor-binding domain has potent cross-neutralizing activity and protective efficacy. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950421/>
34. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.*

- 2020[acceso: 03/05/2020];367(6483):1260-63. Disponible en:  
<https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260>
35. Yuan Y, Cao D, Zhang Y. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. Nat Commun. 2017;8.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms15092>
36. Yu X, Zhang S, Jiang L. Structural basis for the neutralization of MERS-CoV by a human monoclonal antibody MERS-27. Sci Rep. 2015[acceso: 03/05/2020];5:13133. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539535/>
37. Mollura DJ, Hensley L, Jahrling P, Denison MR, Rao SS, Subbarao K, et al. Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV. Nat Commun. 2015[acceso: 03/05/2020];6:7712. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218507/>

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Jhan Sebastián Saavedra-Torres*: Idea original, redacción y revisión del documento para su publicación.

*Luisa Fernanda Zúñiga Cerón*: Análisis de los resultados. Redacción y revisión de la versión final del documento para su publicación.