

2020

Importancia de la genética como ciencia en relación a la pandemia de COVID-19

E. Eduardo Sánchez Castro

Laboratorio de Genética de las Enfermedades Metabólicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú, enrique.sanchez1@unmsm.edu.pe

Cecilia Pajuelo Reyes

Follow this and additional works at: <http://inicib.urp.edu.pe/rfmh>

Recommended Citation

Sánchez Castro, E. Eduardo and Pajuelo Reyes, Cecilia (2020) "Importancia de la genética como ciencia en relación a la pandemia de COVID-19," *Revista de la Facultad de Medicina Humana*: Vol. 20 : Iss. 4 , Article 24.

Available at: <http://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol20/iss4/24>

This Article is brought to you for free and open access by INICIB-URP. It has been accepted for inclusion in Revista de la Facultad de Medicina Humana by an authorized editor of INICIB-URP.



IMPORTANCIA DE LA GENÉTICA COMO CIENCIA EN RELACIÓN A LA PANDEMIA DE COVID-19

IMPORTANCE OF GENETICS AS A SCIENCE IN RELATION TO THE COVID-19 PANDEMIC

E. Eduardo Sanchez-Castro^{1,a}, Cecilia Pajuelo-Reyes^{2,b}

RESUMEN

La actual pandemia de COVID-19 se ha convertido en un grave problema de salud pública mundial, contándose más de 6 millones de casos y centenas de miles de muertes a la fecha. La genética por su parte está teniendo un papel protagónico en la identificación, manejo y tratamiento de enfermedades. En el presente artículo se detalla sobre la importancia de la genética como ciencia para afrontar la amenaza global de la COVID-19, desde diferentes enfoques. Se resaltan los aportes que ha tenido y seguirá teniendo la genética en la identificación del nuevo virus SARS-CoV-2, en el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, en la prevención de contagios y del desarrollo de cuadros graves, así como en el diseño de vacunas y en la propuesta y evaluación de tratamientos para la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Genética; Pandemia (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The current COVID-19 pandemic has become a major global public health problem with more than 6 million cases and hundreds of thousands of deaths until now. Genetics is playing a leading role in the identification, management and treatment of diseases. This article details the importance of genetics as a science to face the global threat of COVID-19, from different approaches. The contributions that genetics have had and will continue to have in the identification of the new SARS-CoV-2 virus, in the development of new diagnostic techniques, in the prevention of infections and development of severe symptoms, as well as in the design of vaccines and in the proposal and evaluation of treatments for COVID-19.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Genetics; Pandemic (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 es uno de los más grandes problemas para la salud pública mundial de los últimos tiempos. El virus SARS-CoV-2, que la ocasiona, presenta un elevado número básico de reproducción (2-2,5), que se traduce en grandes números de infectados alrededor del mundo; característica que se suma a una tasa cruda de mortalidad de 3 a 4%⁽¹⁾. A la fecha, en junio del 2020, con reportes diarios por parte de la OMS, el nivel de riesgo mundial se clasifica como “muy

alto”, contándose más de 6 000 000 de casos confirmados y más de 375 000 muertes por causa de la COVID-19 en el planeta⁽²⁾. En el Perú, las cifras ascienden a más 178 000 casos confirmados y más de 4 800 fallecidos, con una tendencia en aumento⁽³⁾, a pesar de las medidas tomadas por el gobierno. Cabe resaltar que la COVID-19 todavía carece de medicamentos específicos aprobados por la Agencia de Medicamentos y Alimentación (FDA) para tratar la enfermedad⁽⁴⁾ y que la esperanza de una vacuna todavía se encuentra a meses de distancia, en el mejor de los casos⁽⁵⁾.

¹ Laboratorio de Genética de las Enfermedades Metabólicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú.

² Instituto de Enfermedades Tropicales. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza, Chachapoyas-Perú.

^a Biólogo Genetista Biotecnólogo.

^b Bióloga Genetista Biotecnóloga.

Citar como: E. Eduardo Sanchez-Castro, Cecilia Pajuelo-Reyes. Importancia de la genética como ciencia en relación a la pandemia de COVID-19. Rev. Fac. Med. Hum. Octubre 2020; 20(4):690-695. DOI 10.25176/RFMH.v20i4.2944

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





La genética, la ciencia que estudia la herencia biológica, ha recorrido un largo camino desde Mendel hasta la actualidad, cuando el entendimiento de los genes, de la genética de poblaciones, de la biología molecular, de la epigenética y de la edición génica se halla en su auge histórico^(6,7). El potencial de la genética como ciencia no se limita a un área en específico, siendo una ciencia transversal que entra a tallar en las diferentes biotecnologías y que se involucra en campos tan dispares como el médico, el ambiental o el industrial, entre muchos otros⁽⁸⁾. Precisamente, con respecto a la pandemia actual, la genética como ciencia ha tenido y seguirá teniendo un papel protagónico en cuanto a la identificación de la enfermedad, el desarrollo de técnicas diagnósticas, la prevención de contagios y de la manifestación de casos severos, la elaboración de vacunas y la propuesta y mejora potencial de tratamientos venideros. Reconocer el valor de este campo de la ciencia en este contexto específico permite comprender con ejemplos claros el porqué se debe realizar e invertir en investigación básica y aplicada, dado que en situaciones como la actual (así como en muchas otras) su aporte a la humanidad es indiscutible.

El presente artículo detallará la importancia de la genética, desde diferentes enfoques, con respecto a la COVID-19 y resaltará su rol clave para afrontar esta amenaza global.

IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO CORONAVIRUS

Los coronavirus son un grupo de virus que de manera general afecta a un amplio espectro de mamíferos y otros grupos animales. Sin embargo, la posibilidad de que ocurra una infección por spillover, en la cual un virus que afectaba solo animales empieza a afectar a humanos, es un fenómeno bien conocido que da lugar a enfermedades zoonóticas. Aunque la mayoría de enfermedades causadas por coronavirus suelen ser leves, ejemplos de enfermedades graves se han visto en las últimas epidemias del 2002 y 2012, con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), respectivamente⁽⁹⁾.

La genética cumple un papel fundamental en la identificación de este tipo de enfermedades dado que, una vez que la sintomatología específica de estas se manifiesta y se alertan a las autoridades en salud de los lugares de brote, es a través de la genética que se identifican las enfermedades como tal, producto de virus específicos⁽¹⁰⁾, como ha sido el caso del SARS-CoV-2 para la actual pandemia de COVID-19^(11,12).

En este sentido, la genética no solo es imprescindible para la declaración de que se tiene una nueva enfermedad zoonótica, sino que permite comprender su origen y dirección. Mediante estudios filogenéticos se ha identificado un 96% de similitud entre el SARS-CoV-2 y coronavirus de murciélagos, lo cual nos sugiere fuertemente su origen natural. Por otro lado, se han identificado 2 tipos principales de SARS-CoV-2, el L y el S, habiéndose presentado una selección hacia el tipo con manifestación más agresiva, el L, lo cual nos indica la dirección en la que va evolucionando el virus actualmente⁽¹³⁾.

De hecho, la capacidad de la genética para determinar el origen de estas enfermedades también es de provecho a la hora de descartar teorías conspirativas⁽¹⁴⁾ que se extienden por la preocupación y miedo que acompañan las pandemias y las medidas de los gobiernos para controlarlas⁽¹⁵⁾. Con este aporte, la genética ayuda a reducir la problemática que estas creencias generan para la comunidad, como el desacato a las medidas de mitigación.

Por otro lado, la filogenética ayuda de manera efectiva a la vigilancia de estas enfermedades emergentes desde las etapas más tempranas de estas crisis de salud pública, permitiendo, por ejemplo, estimar el valor del número de reproducción del virus⁽¹⁶⁾, con lo cual a su vez se puede predecir la tasa de contagio y con ello planificar las acciones requeridas para controlar la enfermedad.

En cuanto a temas de prevención de enfermedades, el entendimiento de la genética de este tipo de virus y de la naturaleza de las infecciones por spillover determinó factores de riesgo que podrían facilitar el contagio de coronavirus a humanos prediciendo la posibilidad de que enfermedades como la COVID-19 surgieran, específicamente en los lugares como Wuhan-China, el lugar del brote de esta enfermedad^(17,18). En este sentido, darle una mayor atención a las sugerencias que surgen de estudios multidisciplinarios con bases en el conocimiento genético podrá ayudar a evitar crisis de salud tan grandes como la que estamos viviendo ahora.

En conclusión, la genética es necesaria para la identificación de un nuevo coronavirus, como lo fue el SARS-CoV-2; paso clave para poder empezar a tomar medidas adecuadas contra las enfermedades que generan, como la COVID-19. No obstante, esta rama de la biología también otorga información valiosa sobre el origen y evolución de la enfermedad, ayuda a vigilarla desde etapas tempranas del brote y nos provee de información para poder prevenir futuras enfermedades emergentes de este tipo.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Una vez confirmada una nueva enfermedad y sobre todo cuando es declarada una pandemia, las técnicas diagnósticas son de vital importancia, tanto para lograr estimar las tasas de contagio y mortalidad, para evaluar la situación de cada paciente y tomar decisiones médicas, como para ejecutar planes a nivel de gobierno y predecir la curva de infectados en cada región, país y localidad⁽¹⁹⁾.

El desarrollo, implementación y optimización de técnicas diagnósticas para la COVID-19 fue y sigue siendo un área activa de investigación en abril del 2020 que seguimos en crisis sanitaria por esta enfermedad. Diversas estrategias se han abordado para poder diagnosticar la COVID-19, teniéndose desde el apoyo de las imágenes médicas por tomografía computarizada (CT), pasando por pruebas que buscan proteínas tanto del virus como de anticuerpos humanos contra este, hasta las técnicas que buscan el material genético viral⁽²⁰⁾.

Para el diagnóstico, las pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos mediante la técnica de RT-qPCR han sido las más ponderadas para este tipo de enfermedad viral debido a su alta sensibilidad⁽²¹⁾; sin embargo vale la pena destacar que su gran poder diagnóstico se ve beneficiado de la combinación de otras técnicas^(22,23). Estos aportes se valoran especialmente cuando se incluye al panorama la existencia de pacientes asintomáticos contagiando a la población de manera activa⁽²⁴⁾, por lo que diagnósticos certeros son aún más necesarios.

Por otro lado, la genética en cuanto al diagnóstico de la COVID-19 no se ha limitado a una técnica (la basada en RT-qPCR), sino que se mantiene a la vanguardia, facilitando la propuesta de nuevas técnicas de diagnóstico rápido, como las basadas en CRISPR que ya se están probando⁽²⁵⁾.

En lo referente al diagnóstico, la genética cumple sin lugar a dudas un papel fundamental por su sensibilidad, no siendo excluyente, sino aditiva con respecto a otras técnicas. De todas maneras, es una ciencia que permite la aplicación de variantes e innovaciones que sin duda benefician a la humanidad en cuanto a diagnóstico de la COVID-19.

INFORMACIÓN PARA PREVENIR

Como ya se mencionó, la COVID-19 es generada por el virus SARS-CoV-2. Este virus ingresa a las células humanas aprovechando que su proteína S es reconocida por la enzima convertidora de

angiotensina 2 (ACE2) y activada por la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2)⁽²⁶⁾. Al ser la COVID-19 una enfermedad respiratoria, se buscó e identificó el tipo celular específico del aparato respiratorio que este virus tiene por diana, siendo los neumocitos tipo 2 precisamente por su elevada coexpresión de ACE2 y TMPRSS2⁽²⁷⁾; sin embargo, también se sabe que estas proteínas se expresan en una amplia gama de tejidos humanos⁽²⁸⁾.

De cara a la actual pandemia, conocer la distribución, cantidad y variedad de las proteínas que permiten la infección viral nos ayuda a determinar y entender los grupos de riesgo y plantear planes de protección para estos, buscando prevenir la manifestación de cuadros graves de COVID-19. A través de análisis transcriptómicos, se ha determinado que las proteínas ACE2 Y TMPRSS2 se expresan principalmente en las células epiteliales del pulmón, en el riñón, intestino y vasos sanguíneos⁽²⁹⁾, pero también se ha reportado su expresión aumentada en el cerebro y en el corazón, lo que podría explicar los casos con fallas graves en el sistema nervioso y lesiones cardíacas, más allá del daño pulmonar^(30,31). Asimismo, se ha visto que, en pacientes con hipertensión, diabetes, obesidad o hábito de fumar, ACE2 está sobre expresado, lo cual podría explicar en parte por qué estas personas han resultado ser más susceptibles a desarrollar cuadros severos de COVID-19^(29,32,33). Otro grupo vulnerable a la COVID-19 son los adultos mayores, siendo que probablemente el nivel aumentado de expresión del ACE2 en este grupo explique al menos parcialmente el porqué de su correlación con casos graves y hasta fatales⁽³⁴⁾. Por otro lado, se ha propuesto que es necesario estudiar la predisposición genética a la COVID-19 según poblaciones, teniendo como precedente la existencia de polimorfismos en el gen de la ACE2 y que, a su vez, ya han sido relacionadas con otras enfermedades⁽³⁵⁾.

La genética inmunológica con respecto a severidad de los casos de COVID-19 es otra área a explotar en nuestra lucha contra la enfermedad. La efectividad de la respuesta inmune se da principalmente por el reconocimiento de los antígenos por los receptores de células T, lo cual es mediado por los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC). Los alelos MHC, al ser variables entre individuos y estar bajo constante presión selectiva, son los principales candidatos para relacionarlos con la susceptibilidad genética en las enfermedades infecciosas⁽³⁶⁾. Es decir, haplotipos diferentes de MHC estarían relacionados con la respuesta de los pacientes a la COVID-19, lo que podría ayudar a determinar la severidad con



que se presentaría la enfermedad, de contraerla. Definiendo qué individuos tienen una menor predisposición a desarrollar cuadros graves de la enfermedad, se podrá proponer desde el desarrollo de kits de detección que ayuden en un manejo clínico estratégico y una evaluación de la eficacia de la vacunación según individuos, hasta la elección del personal de salud que interaccionan con los pacientes⁽³⁷⁾.

Así, la información genética nos ofrece alternativas para prevenir los contagios y sobre todo poder proteger a la población vulnerable de sufrir cuadros severos de COVID-19, siendo que con el entendimiento de quiénes y por qué son más susceptibles, diferentes estrategias podrán adoptarse.

AYUDA EN LA ELABORACIÓN DE VACUNAS

En los últimos meses, muchas de las investigaciones alrededor del mundo en torno a la COVID-19 se han centrado en el desarrollo de una vacuna eficaz para la actual pandemia. La OMS anunció en febrero que se espera tener una vacuna con autorización de comercialización y aplicación aun dentro de los próximos 18 meses⁽⁵⁾, que, aunque pueda parecer aún lejano, sería un récord en cuanto a la brevedad en lanzarse una vacuna aprobada. Actualmente, se vienen diseñando vacunas para COVID-19 en base a virus atenuados, ARN, proteínas virales y proteínas multiepítomos^(38,39), utilizando diferentes metodologías y tecnologías como el ADN recombinante. Países como Estados Unidos, China, Francia, entre otros han desarrollado vacunas específicas para la COVID-19 que actualmente ya se encuentran probándose en humanos dentro de ensayos clínicos aprobados⁽⁴⁰⁾. Además, cabe mencionar que el Perú también está empezando a desarrollar una vacuna, de mano de la Universidad Cayetano Heredia (UPCH) y la empresa privada Farvet⁽⁴¹⁾.

Mientras que, por años, el diseño de vacunas ha sido un proceso sumamente laborioso, costoso y lento, actualmente con la ayuda de la inmunobioinformática y el modelamiento de proteínas, basados en la información de las secuencias genéticas, la identificación de epítomos de gran inmunogenicidad se realiza en tiempos y a costos considerablemente menores⁽⁴²⁾. Ejemplo de estos avances es que se logró descubrir y diseñar los péptidos candidatos en el contexto de la actual pandemia en aproximadamente 2 meses desde que se lanzó la primera secuencia del genoma del virus⁽⁴³⁾. El uso de la vacunología inversa,

al analizar las secuencias genómicas del virus con ayuda de herramientas bioinformáticas, ha logrado determinar las proteínas más probables a inducir una alta inmunogenicidad protectora como son la proteína S, la proteína no estructural 3 (nsp3) y la proteína no estructural 8 (nsp8), que actualmente están siendo probadas en diferentes vacunas para la COVID-19⁽⁴⁴⁾.

En cuanto a la elaboración de vacunas para la COVID-19, la genética se ha convertido en una herramienta esencial que disminuye grandemente los tiempos y costos de diseño. Esta mejora en el proceso de generación de vacunas eficientes nos acerca a que en los próximos meses se logre obtener una que se traduzca en el freno definitivo para la actual pandemia.

GENÉTICA Y TRATAMIENTOS PROSPECTIVOS

La genética puede aportar considerablemente en el diseño de tratamientos eficaces para la COVID-19, según poblaciones e individuos específicos, con el enfoque de medicina de precisión. Para ello, la farmacogenética estudia la relación entre la variabilidad genética y la efectividad de un fármaco, mientras que la farmacogenómica estudia las bases genéticas y moleculares de una enfermedad para encontrar nuevas vías de tratamiento⁽⁴⁵⁾. En el contexto actual, ya se han empezado a estudiar estas ramas de la genética y farmacología, concluyendo que es necesario considerar una estrategia según poblaciones para evaluar la efectividad y toxicidad de medicamentos propuestos para tratar la COVID-19 (como la ribavirina, α -interferón o captopril), dado que se han identificado variaciones interétnicas en farmacogenes involucrados⁽⁴⁶⁾.

Por otro lado, la genética también apoya a potenciar y desarrollar terapias contra la COVID-19. Ejemplo de esto es el uso de la edición genética de células madres mesenquimales (CMM) para potenciar sus cualidades terapéuticas antiinflamatorias en las llamadas células de cuarta generación⁽⁴⁷⁾, recordando que diferentes terapias basadas en CMM están propuestas y en ensayos clínicos actualmente para tratar la COVID-19. Un ejemplo de estas células de cuarta generación son las células LIFnano, una alternativa lista para ser producida a escala en condiciones de buenas prácticas de manufactura (GMP)⁽⁴⁸⁾.

Además, otra estrategia propuesta para el desarrollo de tratamientos para la COVID-19 es la basada en microARNs como reguladores de la síntesis

de proteínas a nivel traduccional, ya habiéndose identificado por métodos bioinformáticos microARNs potenciales para este tipo de terapia, los cuales se planea incorporar en exosomas y administrar por vía intravenosa o por inhalación para inhibir la reproducción del virus en los pacientes⁽⁴⁹⁾.

La genética es una herramienta clave para el desarrollo de la medicina de precisión en los tratamientos de la COVID-19, aunque aún falten por resolver muchos desafíos (como la identificación de farmacogenes específicos para los nuevos medicamentos) sigue siendo una rama de la ciencia que nos provee de una gama de opciones y potencialidades para optimizar y desarrollar nuevas terapias a su vez.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la genética es una ciencia que ha resultado esencial para controlar y combatir la actual pandemia de COVID-19. La genética está involucrada desde la identificación de la enfermedad, el desarrollo de metodologías diagnósticas, técnicas preventivas y diseño de vacunas, hasta para el diseño y evaluación de medicamentos y terapias para la COVID-19. Reconocer su valor tanto en el Perú como

en el mundo sirve para comprender y propulsar la inversión en esta área del conocimiento, para así estar mejor preparados para enfrentar crisis como la actual y futuras que puedan venir. Es necesario identificar la brecha científica y tecnológica que existe en el Perú y en la región dentro de esta área y, considerando su importancia, que los gobiernos en conjunto con las empresas privadas tomen las medidas respectivas para acortarla.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, el diseño, la recolección de la información, el análisis de los resultados y la preparación del manuscrito.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 19 de abril 2020

Aprobado: 07 de Junio 2020

Correspondencia: E. Eduardo Sanchez-Castro.

Dirección: Pasaje Monte Libano 120, Surco, Lima-Perú.

Teléfono: +51 959 025 773

Correo: enrique.sanchez1@unmsm.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-46. 2020 Mar.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-135. 2020 Jun.
3. Ministerio de Salud. Minsa: Casos confirmados por Coronavirus Covid-19 ascienden a 178 914 en el Perú (Comunicado N° 120) [Internet]. Lima; 2020 Jun [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/176156-minsa-casos-confirmados-por-coronavirus-covid-19-ascienden-a-178-914-en-el-peru-comunicado-n-120>
4. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)- Induced Pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):462.
5. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
6. Gayon J. De Mendel à l'épigénétique : histoire de la génétique. *Comptes Rendus - Biol.* 2016 Jul 1;339(7-8):225-30.
7. Fernández A, Josa S, Montoliu L. A history of genome editing in mammals. *Mamm Genome.* 2017 Jun 6;28(7-8):237-46.
8. Marshall SH. The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind. *Electron J Biotechnol.* 2005 Apr 15;8(1):01-2.
9. Rodríguez-Morales AJ, Katterine Bonilla-Aldana D, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A, et al. History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. *Le Infez Med.* 2020;1:3-5.
10. Widadgo W, Okba NMA, Stalin Raj V, Haagmans BL. MERS-coronavirus: From discovery to intervention. *One Heal.* 2017 Jun 1;3:11-6.
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Apr 6];382(8):727-33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
12. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Feb 11 [cited 2020 Apr 7];2020.02.07.937862. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
13. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <https://academic.oup.com/nsr/advance-article/doi/10.1093/nsr/nwaa036/5775463>
14. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Mar 17;1-3.
15. Šrol J, Mikušková EB, Cavojava V. When we are worried, what are we thinking? Anxiety, lack of control, and conspiracy beliefs amidst the COVID-19 pandemic. *PsyArXiv.* 2020;1-19.
16. Lai A, Bergna A, Acciarri C, Galli M, Zehender G. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 7];1-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25723>
17. Wasik BR, de Wit E, Munster V, Lloyd-Smith JO, Martinez-Sobrido L, Parrish CR. Onward transmission of viruses: how do viruses emerge to cause epidemics after spillover? *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2020 Apr 7];374(1782):20190017. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2019.0017>
18. Li H, Mendelsohn E, Zong C, Zhang W, Hagan E, Wang N, et al. Human-animal interactions and bat coronavirus spillover potential among rural residents in Southern China. *Biosaf Heal.* 2019 Sep 1;1(2):84-90.
19. Binnicker MJ. Emergence of a Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and the Importance of Diagnostic Testing: Why Partnership between Clinical Laboratories, Public Health Agencies, and Industry Is Essential to Control the Outbreak. *Clin Chem.* 2020;hvaa071.
20. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. 2020;
21. Poon LLM, Chan KH, Wong OK, Yam WC, Yuen KY, Guan Y, et al. Early diagnosis of SARS Coronavirus infection by real time RT-PCR. *J Clin Virol.* 2003 Dec 1;28(3):233-8.



22. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 7]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa310/5810754>
23. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 7];jmv.25721. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25721>
24. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *BMJ*. 2020 Apr 2;369:m1375.
25. Zhang F, Abudayyeh OO, Gootenberg JS. A protocol for detection of COVID-19 using CRISPR diagnostics. 2020 Feb.
26. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 5;
27. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfeifferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol* [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 30];85(9):4122–34. Available from: <http://jvi.asm.org/>
28. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2020 Mar 30];203(2):631–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.1570>
29. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Jan 29;94(7).
30. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Apr 9];cvaa078. Available from: <https://academic.oup.com/circres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa078/5813131>
31. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 9];jmv.25728. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25728>
32. Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, et al. Two Things About COVID-19 Might Need Attention. 2020 Feb 23;
33. Wang J, Luo Q, Chen R, Chen T, Li J. Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2. 2020 Mar 5;(March):1–8.
34. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr* [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2020 Apr 9]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.15271>
35. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(4):e21.
36. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. Vol. 18, *Genome Biology*. BioMed Central Ltd.; 2017. p. 1–21.
37. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2020 Mar 29];1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205856>
38. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner L V, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci*. 2020;
39. Rehman HM, Mirza MU, Saleem M, Froeyen M, Ahmad S, Gul R, et al. A putative prophylactic solution for COVID-19: Development of novel multi-epitope vaccine candidate against SARS - COV - 2 by comprehensive immunoinformatic and molecular modelling approach immunoinformatic and molecular modelling approach Introduction : Preprints [Internet]. 2020 Mar 15 [cited 2020 Apr 9];(March). Available from: www.preprints.org
40. ClinicalTrials. Search of: Vaccine | Interventional Studies | Covid-19 | Phase 2, 3, 4 - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2020 [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=Vaccine&type>
41. Collave García Y. Coronavirus | Investigadores peruanos ya trabajan en una posible vacuna contra el COVID-19 [Internet]. *El Comercio*. 2020 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://elcomercio.pe/tecnologia/ciencias/coronavirus-vacuna-tratamiento-investigadores-peruanos-ya-trabajan-en-una-posible-vacuna-contra-el-covid-19-noticia/?ref=ecr>
42. Ribas-Aparicio RM, Castelán-Vega J, Jiménez-Alberto A, Monterrubio-López G, Aparicio-Ozores G. The impact of bioinformatics on vaccine design and development. In: Afrin F, Hemeg H, Ozbak H, editors. *Vaccines* [Internet]. First. Rijeka, Croatia: InTech; 2017 [cited 2020 Apr 9]. p. 123–45. Available from: https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=8-iPDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA123&dq=María,+R.+R.,+Arturo,+C.+J.,+Alicia,+J.+A.,+Paulina,+M.+G.,+%26+Gerardo,+A.+O.+2017.+The+impact+of+bioinformatics+on+vaccine+design+and+development.+InTech,+Rijeka,+Croatia.&ots=9uOj6bZbE-&sig=LnlwIqcmabngBAGps7YPhBWutWk&redir_esc=#v=onepage&q&f=false
43. Kelly É. The race for a COVID-19 vaccine. *Science Business* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2020 Apr 9]; Available from: <https://sciencebusiness.net/news/race-covid-19-vaccine>
44. Ong E, Wong MU, Huffman A, He Y. COVID-19 coronavirus vaccine design using reverse vaccinology and machine learning. *bioRxiv*. 2020 Mar 21;
45. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Development, Science, and Translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2020 Apr 9];7(1):223–45. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.6.080604.162315>
46. Wang L-Y, Cui J-J, OuYang Q-Y, Zhan Y, Wang Y-M, Xu X-Y, et al. Genetic Profiles in Pharmacogenes Indicate Personalized Drug Therapy for COVID-19. *medRxiv*. 2020 Mar 30;
47. Hunt CL, Her YF, Law LA, Bydon M, Nassr A, Smith J, et al. Five generations of cell preparation : a translational framework for categorizing regenerative stem cell therapies. *J Am Acad Regen Med*. 2017;1:7239.
48. Metcalfe SM. Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia. *Med Drug Discov* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2020 Mar 31];100019. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590098620300087>
49. Ivashchenko A, Rakhmetullina A, Aisina D. How miRNAs can protect humans from coronaviruses COVID-19, SARS-CoV, and MERS-CoV. *Res Sq*. 2016;1–13.