

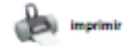


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XÓCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

**SOLICITUD DE TÉRMINO  
DE SERVICIO SOCIAL**

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

**Datos del Alumno**

Nombre : Mitzi Daniela Becerril Cavazos	
Matrícula : 2162034168	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Cerrada de lluvia Mz.11 Lt 11. Col. Nuevo Renacimiento de Axacalco	
Teléfono : 70909005	Celular : 5541947778
Correo Electrónico : 2162034168@alumnos.xoc.uam.mx	CURP : BECM950618MDFCVT08

**Datos del Proyecto**

Nombre del Proyecto :	Estado del arte sobre la utilización de la proteína recombinante S-1 de SARS-CoV-2, para la detección de anticuerpos en pruebas de diagnóstico de Covid-19						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	A distancia desde casa						
Dependencia :	Secretaría de Salud del Distrito Federal, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	Ciudad de México			Localidad : Tlalpan			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	10	4	2021		10	10	2021

**PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES**

Sector:	3.- Público	Tipo:	1.- Externo
Orientación:	9.- Seguridad y Bienestar Social		

**FIRMAS**

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. No. Eco. 17902  
Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

Dra. Edith González Guevara. No. de cédula:2679793  
Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

Becerril Cavazos Mitzi Daniela  
Alumno  
Nombre, firma

Dra. Verónica Barón Flores   
Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza



## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

CDMX a 10 de octubre 2021

**Mtra. María Elena Contreras Garfias**

**Directora de la DCBS UAM-X**

**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a) **Becerril Cavazos Mitzi Daniela** con matrícula **2162034168**, finalizó el proyecto de servicio social: "Estado del arte sobre la utilización de proteína recombinante S-1 de SARS-CoV-2, para la detección de anticuerpos en pruebas diagnóstica de Covid-19".

Pertenece al proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos, el cual se realizó en colaboración con la Secretaría de Salud del Distrito Federal, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" y la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Laboratorio de Síntesis de Polímeros 005, con fecha de inicio: 10 de abril de 2021 y fecha de término: 10 de octubre de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE

Dra. Norma **Angélica Noguez Méndez**

No. Eco. 17902

c.c.p. **Dr. Juan Esteban Barranco Florido**. Jefe del DSB-UAMX

**Unidad Xochimilco**

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

**Laboratorio de Síntesis de polímeros 005**

**Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio**

Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud. Delegación Coyoacán, México, D.F., CP 04960,  
Tel:54837280 E-mail: [nanoguez@correo.xoc.uam.mx](mailto:nanoguez@correo.xoc.uam.mx)



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

CDMX a 10 de octubre 2021

**Mtra. María Elena Contreras Garfias**

**Directora de la DCBS UAM-X**

**PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno (a) **Becerril Cavazos Mitzi Daniela** con matrícula **2162034168**, finalizó el proyecto de servicio social: “Estado del arte sobre la utilización de proteína recombinante S-1 de SARS-CoV-2, para la detección de anticuerpos en pruebas diagnóstica de Covid-19”.

Pertenece al proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos, el cual se realizó en colaboración con el Laboratorio de Síntesis de Polímeros 005 de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, y el Laboratorio de Neurofarmacología Molecular y Nanotecnología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, con fecha de inicio: 10 de abril de 2021 y fecha de término: 10 de octubre de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE

Dra. Edith González Guevara

Cédula profesional (maestría 2679793; doctorado 12322269)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

10-10-2021

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

**Informe del servicio social**

**Estado del arte sobre la utilización de la proteína recombinante S-1 de SARS-CoV-2, para la detección de anticuerpos en pruebas diagnóstica de Covid-19**

**Proyecto Genérico**

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

**Etapas**

Diseño y desarrollo de productos biológicos por métodos biotecnológicos o de ingeniería genética

**Proyecto a distancia**

**Alumna**

Mitzi Daniela Becerril Cavazos

**Matrícula**

2162034168

**Asesor interno:** Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

**Asesor externo:** Dra. Edith González Guevara

**Fecha de inicio:** 10 abril 2021

**Fecha de término:** 10 octubre 2021

# Índice

---

<b>Introducción</b> .....	7
<b>Marco teórico</b> .....	7
Generalidades del COVID-19 .....	7
Generalidades del SARS-CoV-2 .....	7
Las espigas y la proteína S .....	8
Proteínas recombinantes .....	9
Plásmido pPICZ $\alpha$ .....	10
Levadura <i>Pichia pastoris</i> .....	11
Inmovilización de la proteína S1 recombinante en placas de ELISA.....	12
Pruebas diagnósticas .....	12
Objetivo general.....	15
Objetivo específico .....	15
Metodología .....	15
Cronograma de actividades .....	16
Resultados.....	16
Conclusión .....	18
Bibliografía.....	19

## Introducción

---

El surgimiento de una nueva enfermedad ocasionada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, del cual hasta hace poco se tiene información, ha ocasionado un alto número de muertes a nivel mundial. Gracias a las investigaciones y a la tecnología se han logrado avances importantes para poder identificar su estructura y genoma, por lo cual se han logrado desarrollar vacunas, pruebas diagnósticas y posibles tratamientos. En el presente trabajo, se investigó acerca de la utilización de la subunidad S1 del virus SARS-CoV-2, que es pieza clave para su ingreso a la célula huésped y, por lo tanto, para que dé inicio la infección debido a que en el dominio S1 se encuentra la región del dominio receptor-obligatorio (RBD), el cual es un fragmento inmunogénico corto de un virus que le vincule a una serie endógena específica del receptor con las células huésped, que será el sitio de unión al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), la cual se localiza en la superficie de diferentes células como: pulmón, corazón, riñón e intestino, motivo por el cual los síntomas de la enfermedad llegan a ser tan graves e incluso ocasionar la muerte. (Díaz, *et al*, 2020)

Por lo anterior el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica en un periodo de seis meses para conocer la información y los mecanismos que se han propuesto para la detección de anticuerpos en pruebas diagnósticas con la finalidad de disminuir contagios.

## Marco teórico

---

### Generalidades del COVID-19

El COVID 19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo-2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). Los síntomas más comunes son: fiebre, tos seca y cansancio; otros síntomas que se pueden presentar son dolor de cabeza, dolor de garganta, diarrea, pérdida del gusto o el olfato, congestión nasal y cambio de color en los dedos de las manos o los pies (OMS, 2019).

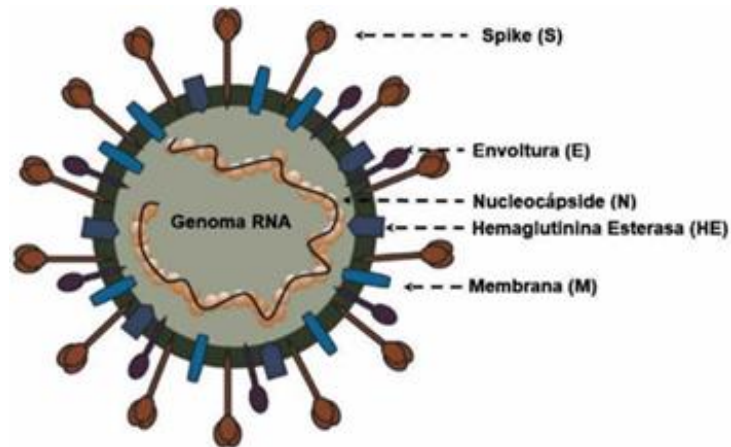
El 31 de diciembre del 2019 se reportó el primer caso de COVID-19 en Wuhan, China. A partir de ese momento el virus SARS-CoV-2 ha cobrado 2.4 millones de vidas alrededor del mundo, de las cuales, 174 mil han sido en México (Pastrian, 2020).

La cantidad de muertes, riesgo y facilidad de contagio de esta enfermedad dieron paso a la creación de kits diagnósticos, esto para evitar que la cantidad de contagios se incremente y se pueda dar atención médica a las personas que pertenecen a la población de riesgo.

### Generalidades del SARS-CoV-2

Es un virus perteneciente a la familia de los  $\beta$ -coronavirus, los cuales tienen por material genético RNA de polaridad positiva, con un genoma de 27 a 32 kb y tamaño de 80-160 nm (Aguilar, *et al*, 2020).

Tiene forma esférica, está envuelto por una bicapa lipídica derivada de la membrana de la célula huésped y contiene cuatro proteínas fundamentales: proteína S, proteína M, proteína E y la proteína N; las cuales dan paso a las estructuras principales del virus: La espiga (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la nucleocápside (N), ver fig.1 (Accinelli, *et al*, 2020).



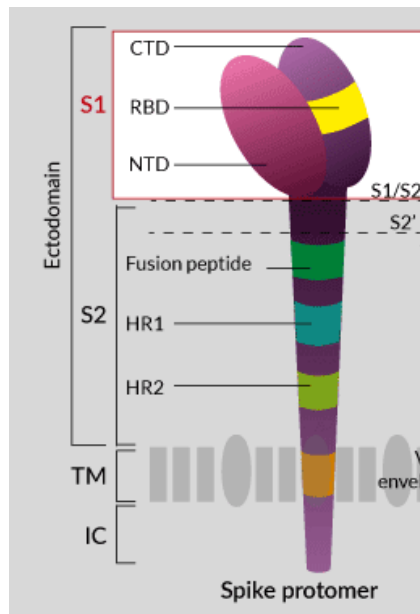
**Figura 1.** Estructura del SARS-CoV-2. Esquema de la estructura general de virus donde se señalan las estructuras que están conformadas por proteínas (Pastrian, 2020).

Para la cepa seleccionada, se puede ver que el sobrenadante de cultivo de células infecciosas que contiene el aislado de SARS-CoV-2 hCoV-19 / Italia / LAZ-INMI-115isl / 2020, clado G,  $\Delta 69-70$ , D614G (S) (Invitrogen, 2020) tiene su secuenciación completa de su genoma, la fecha de recolección de esta cepa fue el 20 de diciembre de 2020 en Italia, usando la técnica de aislamiento de cultivo de células. Esta cepa se conserva en un medio de almacenamiento viral  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se recomienda que las condiciones de cultivo se encuentren en una temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$  con un 5% de  $\text{CO}_2$ .

### Las espigas y la proteína S

Las espigas son un complejo homotrímico, es decir un conjunto de 3 proteínas S entrelazadas, que están situadas en la membrana de virus y se unen con gran especificidad y afinidad a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE-2) humana. El proceso por el cual la espiga y el receptor se reconocen es puramente químico: las estructuras proteicas son compatibles y se unen químicamente por puentes de hidrógeno, al terminar la unión espícula-receptor, el virus entra a la célula e inicia su ciclo de infección (Wong, *et al*, 2016).

La proteína S, ver fig. 2, es una estructura altamente glicosilada, es una cadena de 1300 aminoácidos (aa), con un peso de 220 kiloDaltons (kDa); esta proteína tiene afinidad por los receptores ACE-2, los cuales se encuentran en tejidos como pulmones, intestino y riñones. Durante la unión del virus al receptor, la proteína S sufre una ruptura en dos partes: la subunidad 1 (S1) de 700 aa, que se une al receptor de ACE2; y la subunidad 2 (S2) de 600 aa, que facilita el anclaje de la membrana viral a la de la célula huésped (UABJO, 2020).



**Figura 2. Estructura de la proteína S.** Estructura de la proteína S: La S1 está conformada por el dominio carboxilo terminal (CTD), dominio de unión al receptor (RBD) y el dominio N-terminal (NTD). Mientras que la S2 está conformada por el péptido de fusión y dos secuencias de repetición heptapéptido (HR1, HR2). El dominio transmembrana tiene dos secciones: el TM y el citoplasmático (InvivoGen, 2020).

Debido a que la proteína S contiene una estructura altamente glicosilada, es altamente afín a los receptores ACE-2 y se encuentra en distintos órganos, se toma en cuenta porque tiene razones suficientes para proponerse como un antígeno principal y ser el blanco de diversos estudios para encontrar un tratamiento contra el SARS-Cov-2 (Wrobel, *et al*, 2020).

La biotecnología tiene diversas técnicas para la modificación de productos biológicos, estas técnicas se han aplicado a lo largo de los años para crear distintos insumos para la salud, durante esta pandemia, la biotecnología ha sido una herramienta de suma importancia, destacando en este estudio las proteínas recombinantes (Ruíz-Bravo, *et al*, 2020).

### Proteínas recombinantes

Una proteína recombinante es aquella que ha sido producida en un organismo, modificado genéticamente, distinto al que la produce naturalmente; éstas generalmente son utilizadas como fármacos, métodos de diagnóstico o en la industria (Triviño, 2020).

Para su producción, es necesario conocer el gen de interés, aislarlo e insertarlo en el sistema de expresión escogido. La selección del sistema de expresión apropiado dependerá del origen y propiedades biológicas de la proteína, las características del hospedero, la futura aplicación de la proteína, entre otros factores (Triviño, 2020).

Existen distintos sistemas de expresión para las proteínas recombinantes, en el caso de este estudio, se eligió la levadura *Pichia pastoris* como sistema de expresión.



La purificación de la proteína recombinante puede realizarse por medio de cromatografía de afinidad, por este medio, la proteína queda retenida a la matriz de la columna y el resto de los componentes en la muestra serán arrastrados por el tampón, un ejemplo de ello es la columna His TALON Gravity Column (Merck KGaA, 2020). Esta columna está formada por partículas de agarosa reticuladas con un grupo quelante inmovilizado. El agente quelante (denominado TALON) es un ligando tetradentado cargado con iones  $\text{Co}^{2+}$ , al cual se coordinan con una gran selectividad las histidinas que es compatible con todos los reactivos usados normalmente en la técnica IMAC. Para el lavado de la columna, se recomienda el uso de imidazol ya que compite con las proteínas marcadas con his, por lo cual, se utiliza para liberar la proteína retenida (Hu, *et al*, 2020).

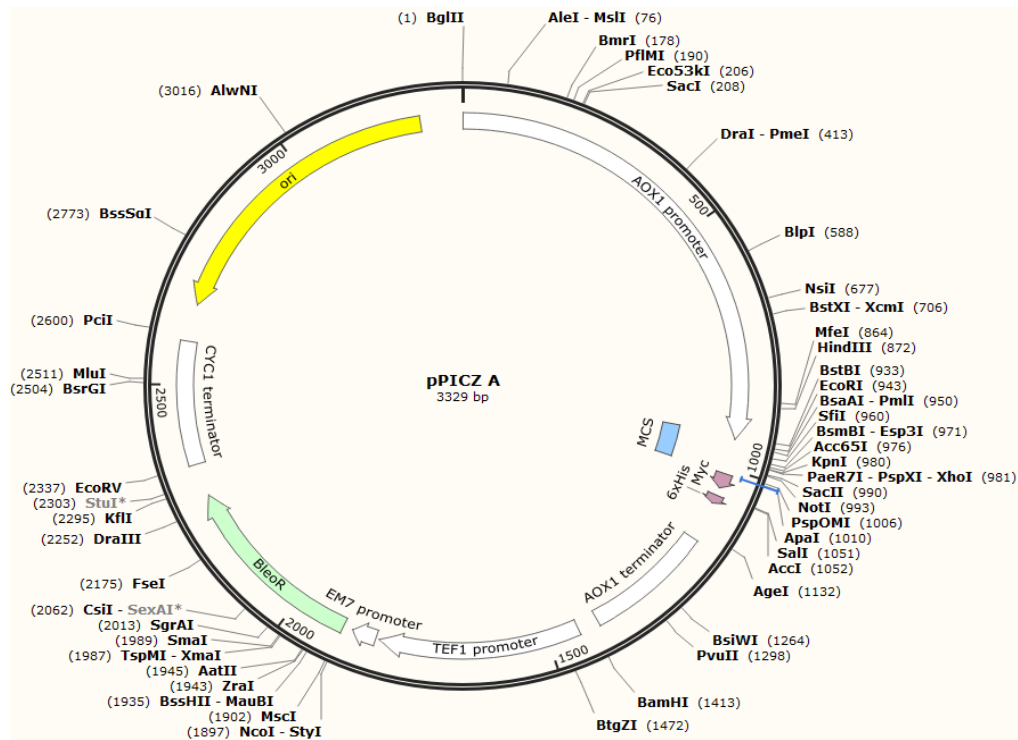
Para el método de cuantificación de las proteínas recombinantes se recomienda el método de Lowry, este método combina la reacción del Biuret con la reducción del reactivo de FOLIN-CIOCALTEAU por los grupos aromáticos de residuos de tirosina, triptófano, cistina, cisteína e histidina. Suele presentarse una coloración azul (Ramos, *et al*, 2017).

### Plásmido pPICZ $\alpha$

Es un vector de 3.6 kb el cual sirve para expresar y secretar proteínas recombinantes en *Pichia pastoris*. Las proteínas recombinantes se expresan como una fusión con el péptido N-terminal del factor alfa, ver fig. 3.

El vector permite una alta expresión del gen de interés inducida por metanol en *P. pastoris*, sus características son:

- Fragmento 5' que contiene el promotor AOX1 para la expresión estrictamente regulada, inducida por metanol, del gen de interés
- El factor alfa es una señal de secreción y sirve para dirigir la secreción o salida de la proteína recombinante de la célula de levadura.
- Gen de resistencia a fleomicina para selección tanto en *E. coli* como en *P. pastoris*.
- Péptido C-terminal que contiene el epítipo c-myc y una etiqueta de poli histidina (6xHis), para la detección y purificación de una proteína de fusión recombinante.
- Tres marcos de lectura para facilitar la clonación en marco con el péptido C-terminal.



**Figura 3. Estructura de pPICZ $\alpha$ .** Esquema del plásmido: en color amarillo tenemos el origen de replicación, este plásmido también contiene un promotor de la AOX1 y el MCS de color azul que es la zona en que se insertará el gen; alrededor podemos ver todos los posibles sitios de corte y reconocimiento con las que se puede digerir (SnapGene, 2021).

El gen de interés se expresa como una proteína de fusión recombinante, para lo cual debe ser clonado en marco con el factor alfa (en el extremo amino terminal) y con el epítipo c-myc (en el extremo carboxilo terminal) (De la Cruz, 2015).

### Levadura *Pichia pastoris*

Esta es una levadura que pertenece a la familia de los ascomicetos y es metilotrófica, es decir, que es capaz de utilizar el metanol como su fuente principal de carbono.

El genoma de *P. pastoris* tiene dos genes que codifican a la enzima alcohol oxidasa (AOX1 y AOX2), los cuales permiten que la levadura crezca en presencia de metanol. Cada uno de estos genes tiene un promotor que es el encargado de activar la transcripción de la AOX, en el caso de la AOX1 el promotor es el encargado del 85% de la transcripción total de la enzima en la célula y esta actividad es la utilizada para conducir la expresión de las proteínas heterólogas en *P. pastoris* (Serrano-Rivero, *et al*, 2016).

El uso de *P. pastoris* tiene distintas ventajas como: tasa elevada de crecimiento, fácil fermentación celular de alta densidad, altos niveles de productividad en un medio casi libre de proteínas, fácil manipulación genética para transformación con vectores de expresión no es patógena para el ser humano y tiene la capacidad de secretar proteínas que pueden ser purificadas del medio de crecimiento (Luevano, 2015).

## Inmovilización de la proteína S1 recombinante en placas de ELISA

Se debe de adquirir placas de 96 pocillos y fondo plano. a estas placas se les unirá la proteína recombinante de la siguiente manera:

Se hace una dilución al 25% de proteínas recombinantes en un buffer de carbonato/bicarbonato ( $\text{NaHCO}_3$  1M;  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  1 M; pH 9.6) y en cada pozo de la placa se colocan 100 $\mu\text{L}$  de la disolución de la proteína recombinante, se coloca una tapa adhesiva y se coloca en incubación a 4°C por 12 horas.

Pasadas estas 12 horas se desecha el excedente de la solución con las proteínas recombinantes, se deben de realizar lavados con solución de lavado (PBST: PBS pH 7.4, suplementado con Tween 20 al 0,05%), se colocan 200 $\mu\text{L}$  de esta solución en cada pozo a continuación se desecha la solución de los pozos (debe repetirse dos veces) (González, *et al*, 2018).

Para evitar que se realicen uniones no específicas se debe hacer un bloqueo, este se realiza con la ayuda de una solución de bloqueo la cual se prepara una solución al 5% de leche descremada en PBS, se colocan 200 $\mu\text{L}$  de esta solución en cada pozo y se deja reposar a temperatura ambiente por dos horas (García, *et al*, 2015).

La placa sin el exceso de la solución de bloqueo se lava una vez más con la solución de lavado (PBST: PBS pH 7.4, suplementado con Tween 20 al 0,05%). Después de ello, la placa se encuentra lista para su uso.

## Pruebas diagnósticas

Existe una diversidad de pruebas diagnósticas para la detección de COVID-19, entre las cuales destacan las pruebas serológicas, que consisten en la detección de anticuerpos IgM y/o IgG mediante una muestra de sangre obtenida por punción venosa, la cual nos permite saber si el paciente estuvo en contacto con el virus, o bien calcular la cantidad de anticuerpos producidos después de la infección (OMS, 2019).

Debido a su condición de pandemia, es imprescindible contar con métodos de diagnóstico confiables para la determinación de esta enfermedad, lo que contribuye a su diagnóstico oportuno, y además reduce la posibilidad de clasificar a individuos como falsos negativos, los que podrían propagar la enfermedad (OMS, 2019).

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es alrededor de 5-6 días. La mediana del periodo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario son unos 7 días. La mediana del periodo de duración de los síntomas es alrededor de 13-16 días, algo más largo en pacientes con enfermedad grave (Lu, *et al*, 2020).

La carga viral en nariz y faringe va ascendiendo desde el momento de la infección (inicio del periodo de incubación) hasta alrededor del 7º día y va disminuyendo a partir de ese día, pudiendo detectarse ARN viral tras la desaparición de los síntomas por un tiempo aún indeterminado (OMS, 2021).

El diagnóstico para el SARS-CoV-2 ha sido algo de suma importancia debido al avance de la enfermedad en la actualidad. Existen tres tipos de pruebas para su diagnóstico:

- Pruebas de detección de ácidos nucleicos (PCR o reacción en cadena de la polimerasa)
- Pruebas de detección de antígenos
- Pruebas de detección de anticuerpos (IgG e IgM)

Las muestras más utilizadas para el diagnóstico de COVID-19 son las nasofaríngeas y orofaríngeas. Las que ofrecen más rendimiento son las nasofaríngeas suelen tener una positividad 63% y 32% respectivamente, son las que recomienda el Centro de control y prevención (CDC), aunque las orofaríngeas también son válidas y son las que más se usaron en China (Xia, *et al*, 2020).

La OMS recomienda muestras nasofaríngea y orofaríngea en el mismo tubo para aumentar la carga viral. En infecciones graves se pueden recoger muestras de vías respiratorias bajas, esputo (si hay expectoración) o de aspirado endotraqueal o bronquial y lavado bronco alveolar, en las que se puede encontrar positividad hasta al cabo de 3 semanas tras el inicio de la enfermedad (OMS, 2021).

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en (RT-PCR) es una técnica molecular de detección y amplificación de ácidos nucleicos, es decir de material genético, ARN, del SARS-CoV-2 en distintas muestras biológicas clínicas.

En la actualidad es la técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19. Para la toma de la muestra se debe de realizar por medio de un hisopo, se introduce en una de las fosas nasales y se desplaza por el suelo de la cavidad nasal siguiendo el tabique hasta la nasofaringe, hasta la muesca de seguridad, sin forzar si se encuentra resistencia. Se gira la torunda con suavidad durante 5-10 segundos (Hernandez-Perez, *et. al*, 2020).

La RT-PCR la muestra debe ser en primer lugar inactivada. La PCR es una técnica utilizada para amplificar secuencias de ADN. Consta de dos fases: extracción y amplificación de los ácidos nucleicos. El ARN es monocatenario y muy inestable por lo que primero debe transcribirse de forma inversa en ADN complementario (ADNc) utilizando una transcriptasa inversa (Pastrian, 2020).

Se utiliza el procedimiento de PCR convencional para amplificar el ADNc. Se utilizan secuencias cortas de ADNc, cebadores o primers, para seleccionar la parte del genoma a amplificar. La temperatura de la muestra se sube y se baja repetidamente para ayudar a la ADN polimerasa a duplicar la secuencia del ADN que está siendo copiada (Pastrian, 2020).

Con esta técnica se producen millones de copias de la secuencia estudiada en unas horas. En la actualidad el resultado de las pruebas está disponible desde unas horas a varios días. Otra ventaja de la PCR en el momento actual, con existencia de muchos casos, es que permite procesar simultáneamente un elevado número de muestras. Algunas de las pruebas rápidas de PCR en desarrollo utilizan la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP, del inglés reverse transcription loop-mediated isothermal amplification), una nueva técnica de amplificación y detección de ácidos nucleicos para el diagnóstico de agentes infecciosos (Li, *et al*, 2021).

La detección del antígeno viral implica replicación activa del virus por lo que un resultado positivo de la prueba indicaría infección actual por SARS-CoV-2. Un resultado negativo no indica necesariamente que no haya infección ya que dada la baja sensibilidad hay posibilidad de falsos negativos. La OMS además señala que basados en la experiencia que hay en la detección de Ag para otros virus respiratorios como influenza, donde los pacientes presentan concentraciones similares de carga viral de influenza en muestras respiratorias similares a las que presentan en COVID-19, la sensibilidad de estas pruebas puede variar entre un 34%-80% (Pifano, *et al*, 2020).

Las IgM son los primeros anticuerpos que genera el cuerpo tras la infección, aparecen dentro de los 7 a 10 días de estar en contacto con el virus, lo cual nos indica una infección activa. Por otro lado, las IgG aparecen a partir de los 14 días después haber estado en contacto con el virus, lo cual indica que ya se adquirió cierta protección, mas no inmunidad, pues aún no se conoce bien este proceso, por lo cual es importante seguir cumpliendo con las medidas de prevención (Sociedad Española, 2020).

Por lo tanto, la presencia de las IgM es esencial para detectar a aquellas personas que están en una etapa activa de contagio, detectar si el paciente se infectó recientemente, y con ello poder tomar las medidas necesarias preventivas como el aislamiento y así evitar más contagios a familiares cercanos y, con ello, reducir la cadena de contagios. Además, el ser diagnosticado, permite recurrir a cuidados paliativos, con la finalidad de hacer menos drásticos los síntomas y fortalecer el sistema inmunológico (Li, *et al*, 2021).

En las pruebas de detección para IgG e IgM, se detectan la presencia de anticuerpos IgM e IgG frente SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, suero o plasma. Hay pruebas que detectan los anticuerpos totales y otros que diferencian entre las IgM e IgG, y pueden detectar aisladamente IgG o IgM o ambas (Li, *et al*, 2021).

Las pruebas de detección de antígenos (Ag) se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2 en la muestra, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espiga. Varios estudios confirman la generación de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 aunque aún no se ha determinado con exactitud cuándo comienzan a elevarse tras el inicio de la clínica y la duración de la inmunidad. Actualmente los investigadores han demostrado la validez de la proteína N de SARS-CoV-2, producida por la especie de origen australiano *Nicotiana benthamiana*, para el diagnóstico serológico de COVID-19. Su eficacia se ha comprobado en más de 400 sueros humanos procedentes de Madrid, caracterizados previamente en el Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA-CSIC) (Williams, *et al*, 2021).

## Objetivo general

---

Revisar la información y mecanismos utilizados para la producción de la proteína recombinante S1 de SARS-CoV-2 para la detección de anticuerpos humanos como prueba diagnóstica de Covid-19.

## Objetivo específico

---

Realizar búsqueda bibliográfica sobre los siguientes apartados:

1. Investigar la cepa SARS-CoV-2 hCoV-19 / Italia / LAZ-INMI-115isl / 2020, clado G,  $\Delta$ 69-70, D614G (S) en el *Europe Virus Archive* para conocer el RNA total de la partícula viral.
2. Describir un método de purificación y cuantificación para la proteína S1 recombinante.
3. Investigar sobre la inmovilización de la proteína S1 recombinante en placas de ELISA.
4. Realizar un análisis sobre las pruebas diagnósticas de Covid-19, para la extracción de anticuerpos y su cuantificación para la eficacia del método de detección de anticuerpos.

## Metodología

---

Se realizará una investigación en el idioma inglés y español, para tener un mayor repertorio de búsqueda utilizando los siguientes términos booleanos:

- SARS-COV-2 or COVID-19
- SARS-CoV-2 y proteína recombinante S1

En las siguientes páginas por medio de la BidiUam:

- Cambridge Journals
- Chembiooffice
- Libros electrónicos Oxford
- Nature Journals Online
- SciELO México
- SciFinder
- Science Magazine
- Web of Science

Los criterios por considerar serán que la información se encuentre entre el año 2012 a 2021, siguiendo los términos booleanos anteriormente mencionados, para poder tener información actualizada sobre investigaciones hechas.

## Cronograma de actividades

Actividades	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct
1. Investigar la cepa SARS-CoV-2 hCoV-19 / Italia / LAZ-INMI-115isl / 2020, clado G, Δ69-70, D614G (S) en el Europe Virus Archive para conocer el RNA total de la partícula viral.	X	X					
2. Describir un método de purificación y cuantificación para la proteína S1 recombinante			X	X			
3. Investigar sobre la inmovilización de la proteína S1 recombinante en placas de ELISA				X	X		
4. Realizar un análisis sobre las pruebas diagnósticas de Covid-19, para la extracción de anticuerpos y su cuantificación para la eficacia del método de detección de anticuerpos.					X	X	
Reporte final						X	X

## Resultados

Se encontraron un total de 45 artículos relacionados con el SARS-CoV-2, de los cuales únicamente 26 de ellos cumplieron con los criterios. La mayor delimitante fue debido al tiempo en el cual se buscaban los artículos, algunos de ellos eran menores al rango indicado, por lo que después de realizar una lectura sobre ellos se decidió no utilizarlos o modificar el rango ya que había un mejor manejo de la información en los artículos utilizados, ver tabla 1.

Tabla 1. Artículos relacionados con el SARS-CoV-2

Año	Artículo: referencia completa	Información
2015	De la Cruz A. L., Producción, purificación y bioensayo de prolactinas recombinantes. Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Medicina. Octubre de 2015.	Definición y datos sobre el plásmido pPICZα
2015	García, J. Santana, S. Quintana, M. Cruz, O. (2015). Estrategias de obtención de proteínas recombinantes. <i>Vacci monitor</i> 22(2): 30-39	Precauciones sobre uniones no específicas para las placas de ELISA.
2015	Invitrogen (2015) pPICZ A, B, and C <i>Pichia</i> expression vectors for selection on Zeocin™ and purification of secreted, recombinant proteins. User Manual.	Cepa que se usa de referencia en la investigación.
2015	Luevano, A. (2015). Producción, purificación y bioensayo de prolactinas recombinantes Maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León.	Ventajas del uso de la levadura <i>Pichia pastoris</i>
2016	Serrano-Rivero, Y., Marrero-Domínguez, K., & Fando-Calzada, R. (2016). <i>Pichia pastoris</i> : una plataforma para la producción de proteínas heterólogas. <i>Revista CENIC Ciencias Biológicas</i> , 47(2), 67-77.	Definición sobre la levadura <i>Pichia Pastoris</i> .

2016	Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016; 24(6): 490-502	Definición de las espigas
2017	Flores Ramos L., Ruiz Soto A. (2017) Implementación de una metodología analítica para la cuantificación de proteínas en la microalga <i>Arthrospira platensis</i> . Laboratorio de Sala de Procesos. Rev Soc Quím Perú.	Método de cuantificación de proteínas por método de Lowry.
2018	González, A., & Fillat, M. F. (2018). Aspectos metodológicos de la expresión de proteínas recombinantes en <i>Escherichia coli</i> . Revista de educación Bioquímica, 37(1), 14-27.	Técnica para la inmovilización de la proteína S1 recombinante en placas de ELISA.
2019	OMS (2019). Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Recuperado de: <a href="https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAiAz4b_BRBbEiwA5XIVVpe23f9o-HslFnpzHxI9CmfeKL8JBKHh3rAU8Tn2pFCvRzTiVszOsBoCuUcQAvD_BwE">https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAiAz4b_BRBbEiwA5XIVVpe23f9o-HslFnpzHxI9CmfeKL8JBKHh3rAU8Tn2pFCvRzTiVszOsBoCuUcQAvD_BwE</a>	Definición sobre COVID-19. Generalidades sobre las pruebas de detección para COVID-19 y condiciones necesarias a tomar en cuenta para evitar falsos negativos.
2020	Accinelli, R. A., Zhang Xu, C. M., Ju Wang, J. D., Yachachin-Chávez, J. M., Cáceres-Pizarro, J. A., Tafur-Bances, K. B. & Paiva-Andrade, A. D. C. (2020). COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 37, 302-311	Forma y tamaño del SARS-CoV-2
2020	Aguilar Ramírez, Priscilia, Enriquez Valencia, Yanina, Quiroz Carrillo, Carlos, Valencia Ayala, Edward, de León Delgado, Joel, Pareja Cruz, Arturo. (2020). Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. Horizonte Médico (Lima), 20(2), e1231. <a href="https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14">https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14</a>	Definición de SARS-CoV-2
2020	Ben Hu, Hua Guo, Peng Zhou and Zheng- Li Shi. Characteristics of SARS- CoV-2 and COVID-19. Nature. Publicado online 6 de octubre de 2020	Purificación de la proteína recombinantes.
2020	Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina y Laboratorio, 24(3), 184	Surgimiento de la enfermedad e investigaciones realizadas por medio de la proteína S.
2020	Hernandez-Perez, J. M., Martín-González, E., & Pino-Yanes, M. (2020). Virtudes y dificultades en los test diagnósticos de la infección por el SARS-CoV-2. Medicina Clínica.	Como se debe de hacer la toma de muestra.
2020	Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 395, 565–574 (2020)	Periodo de incubación del virus.
2020	Marina Pifano, Laura Fischerman, Regina Ercole, Laura Muñoz, Nicolas Kreplak, Enio Garcia, Yamila Comes, Rosa Bologna. (2020). Persistencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 en personal de salud - provincia de Buenos Aires. <a href="https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1634">https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1634</a> .	Detección del antígeno.
2020	Pastrian, S. G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. Int. J. Odontostomat.,14(3):331-337, 2020.	Primer caso reportado de COVID-19. Descripción de PCR.
2020	Ruiz-Bravo, Alfonso, & Jiménez-Valera, María. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia del síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharmaceutica (Internet), 61(2), 63-79. Epub 20 de julio de 2020. <a href="https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177">https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177</a>	Uso de la biotecnología para la proteína S



2020	Sociedad Española de Inmunología. Utilidad de la determinación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Propuesta de implementación como prueba diagnóstica, pronóstica y de desarrollo de inmunidad protectora. 2 abril 2020. Consultado 1 de julio de 2021	Definición de los IgM
2020	Triviño, S. (2020). Estrategias para la optimización de la producción de proteínas recombinantes terapéuticas en <i>pichia pastoris</i> modificadas genéticamente (Maestría). Universidad javeriana, Bogotá, D.C.	Definición de proteína recombinante y su forma de producción.
2020	UABJO (2020). ¿Qué es SARS-CoV-2 y qué es COVID-19? Revista cuatrimestral RARIO GUENDARUYUBI, 3, 25-26	Estructura y órganos donde se encuentra la proteína S.
2020	Wrobel, A. G. et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. Nat. Struct. Mol. Biol. 27, 763–767 (2020).	Razones por las que se usa como antígeno principal.
2020	Xia N, Wang G, Gong W. Serological test is an efficient supplement of RNA detection for confirmation of SARS-CoV-2 infection. 2020;(March):1–6.	Tipos de pruebas para el diagnóstico y tipo de muestras más usadas.
2021	Li Z et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol. 1 de julio 2021 ( <a href="https://doi.org/10.1002/jmv.25727">https://doi.org/10.1002/jmv.25727</a> )	Ventajas del uso de PCR. Ventaja de la presencia de los IgM. Pruebas de detección de IgM e IgG
2021	OMS (2021) WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Recuperado el 28/01/2021 de: <a href="https://covid19.who.int/">https://covid19.who.int/</a>	Síntomas a partir de 7mo día. Recomendaciones para la toma de muestras.
2021	Williams Laura, Jurado Silvia y colaboradores. (2021) The C-Terminal Half of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein, Industrially Produced in Plants, Is Valid as Antigen in COVID-19 Serological Tests. Universitat Politècnica de València, Spain.	Habla sobre las pruebas diagnósticas en base a la proteína N.

La información más relevante obtenida ha sido sobre como el virus evolucionó, tomando de referencia su estructura, y como a partir de ello los distintos métodos de análisis han ido avanzando para su detección.

## Conclusión

Para un análisis detallado acerca de las proteínas recombinantes se debe basar en estudios con resultados satisfactorios, por lo tanto, puedo afirmar que este estado del arte es adecuado para dar una idea y un antecedente a las pruebas realizadas para la detección de SARS-CoV-2 mediante la proteína S.

El diagnóstico de COVID-19 no debe estar basado únicamente en la presencia o ausencia de los anticuerpos. Otras variables que el personal de salud debe considerar incluyen la presencia de síntomas, duración de los síntomas, contacto con pacientes confirmados y la prevalencia de la enfermedad en la comunidad.

Últimamente se ha dado mayor importancia a la investigación de la proteína N recombinante del SARS-CoV-2, ya que su uso supone una alternativa a las pruebas serológicas mayoritarias basados en la proteína S, ya que permite distinguir a las personas vacunadas de las infectadas, tiene menor tasa de mutaciones y se genera de forma rápida teniendo un menor costo.

Actualmente, la proteína S y la proteína N del virus SARS-CoV-2 son los principales objetivos de la respuesta inmune y, aunque la mayoría de las pruebas para detectar anticuerpos frente al coronavirus se basan en la proteína S, en varios artículos se hace mención de que la proteína N podrá llegar a ser más utilizada para las vacunas futuras.

La causa principal que se ha mencionado es debido a que se está generando una gran demanda de proteínas de SARS-CoV-2 que exigen su producción masiva, por el momento, mientras se siga empleando solo la proteína S (o su ARN mensajero) para vacunar, la proteína N no serviría para establecer la duración de la respuesta inmune, pero sí que será muy útil cuando lleguen las nuevas generaciones de vacunas que incluyan más de una, si entre ellas está la proteína N.

Ya que todas las vacunas aprobadas por las agencias internacionales están basadas únicamente en la proteína S, esto proporciona una ventaja adicional a las pruebas centrados en la proteína N para poder distinguir entre vacunados e infectados. Además, al ser una nucleoproteína interna del virión, su tasa de mutaciones es menor y es más estable, aparte de todo eso, los investigadores han comprobado que se trata de una molécula bastante antigénica, es decir, que induce una alta respuesta inmune.

Dicho esto, aunque el presente trabajo no pudo llevarse a cabo de manera experimental y los numerosos artículos más reciente hablan acerca de la proteína N, se puede tener una idea de que con un diagnóstico oportuno se permitirá tomar las medidas pertinentes con los pacientes que presenten síntomas, evitando así un aumento de contagios y muertes utilizando a la proteína S.

## Bibliografía

---

1. Accinelli, R. A., Zhang Xu, C. M., Ju Wang, J. D., Yachachin-Chávez, J. M., Cáceres-Pizarro, J. A., Tafur-Bances, K. B., ... & Paiva-Andrade, A. D. C. (2020). COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37, 302-311.
2. Aguilar Ramírez, Priscilia, Enriquez Valencia, Yanina, Quiroz Carrillo, Carlos, Valencia Ayala, Edward, de León Delgado, Joel, Pareja Cruz, Arturo. (2020). Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(2), e1231.
3. Ben Hu, Hua Guo, Peng Zhou and Zheng- Li Shi. Characteristics of SARS- CoV- 2 and COVID-19. *Nature*. Publicado online 6 de octubre de 2020
4. De la Cruz A. L., Producción, purificación y bioensayo de prolactinas recombinantes. Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Medicina. Octubre de 2015.
5. Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 184
6. Flores Ramos L., Ruiz Soto A. (2017) Implementación de una metodología analítica para la cuantificación de proteínas en la microalga *Arthrospira platensis*. Laboratorio de Sala de Procesos. *Rev Soc Quím Perú*.

7. García, J. Santana, S. Quintana, M. Cruz, O. (2015). Estrategias de obtención de proteínas recombinantes. *Vacci monitor* 22(2): 30-39.
8. González, A., & Fillat, M. F. (2018). Aspectos metodológicos de la expresión de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*. *Revista de educación Bioquímica*, 37(1), 14-27.
9. Hernandez-Perez, J. M., Martín-González, E., & Pino-Yanes, M. (2020). Virtudes y dificultades en los test diagnósticos de la infección por el SARS-CoV-2. *Medicina Clinica*.
10. Instituto Nacional de Salud. Generalidades de pruebas serológicas para detección de anticuerpos contra SARS-CoV-2. junio de 2020
11. Invitrogen (2021) pPICZ A, B, and C *Pichia* expression vectors for selection on Zeocin™ and purification of secreted, recombinant proteins. User Manual.
12. James M. Sanders; Marguerite L. Monogue; Tomasz Z. Jodlowski; James B. Cutrell. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
13. Li Z et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 1 de julio 2021 (<https://doi.org/10.1002/jmv.25727>)
14. Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395, 565–574 (2020)
15. Luevano, A. (2015). Producción, purificación y bioensayo de prolactinas recombinantes Maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León.
16. Marina Pifano, Laura Fischerman, Regina Ercole, Laura Muñoz, Nicolas Kreplak, Enio Garcia, Yamila Comes, Rosa Bologna. (2020). Persistencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 en personal de salud - provincia de Buenos Aires. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1634>.
17. Merck KGaA, Darmstadt, Alemania. (2021) His GraviTrap™ TALON. Consultado en línea 2021. [https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/sigma/ge29000594?gclid=CjwKCAjwtfqKBhBoEiwAZuesiHAZHoc99y\\_lfJ3IUWz\\_I\\_JJ9J3HFYfnpgCizUAJVaY4dcFIU-4RvRoCMC4QAvD\\_BwE](https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/sigma/ge29000594?gclid=CjwKCAjwtfqKBhBoEiwAZuesiHAZHoc99y_lfJ3IUWz_I_JJ9J3HFYfnpgCizUAJVaY4dcFIU-4RvRoCMC4QAvD_BwE)
18. NCBI (2019). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. Recuperado de: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC\\_045512.2?report=graph&tracks=\[key:sequence\\_track,name:Sequence,display\\_name:Sequence,id:STD1,category:Sequence,annots:Sequence,ShowLabel:false,shown:true,order:1\]\[key:gene\\_model\\_track,name:Genes,display\\_name:Genes,id:STD3,category:Genes,annots:Unnamed,Options:ShowAll,SNPs:true,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,shown:true,order:3\]&from=21563&to=25384](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512.2?report=graph&tracks=[key:sequence_track,name:Sequence,display_name:Sequence,id:STD1,category:Sequence,annots:Sequence,ShowLabel:false,shown:true,order:1][key:gene_model_track,name:Genes,display_name:Genes,id:STD3,category:Genes,annots:Unnamed,Options:ShowAll,SNPs:true,CDSProductFeats:true,NtRuler:true,AaRuler:true,HighlightMode:2,shown:true,order:3]&from=21563&to=25384)
19. OMS (2019). Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Recuperado de: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice->

- for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAiAz4b\_BRBbEiwA5XIVVpe23f9o-HsIFnpzHxI9CmfeKL8JBKHh3rAU8Tn2pFCvRzTiVszOsBoCuUcQAvD\_BwE
20. OMS (2021) WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Recuperado el 28/01/2021 de: <https://covid19.who.int/>
  21. Pastrian, S. G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int. J. Odontostomat.*, 14(3):331-337, 2020.
  22. Ruiz-Bravo, Alfonso, & Jiménez-Valera, María. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia del síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63-79. Epub 20 de julio de 2020. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
  23. Serrano-Rivero, Y., Marrero-Domínguez, K., & Fando-Calzada, R. (2016). *Pichia pastoris*: una plataforma para la producción de proteínas heterólogas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 47(2), 67-77.
  24. SnapGene. pPICZ(alpha) A.dna. [https://www.snapgene.com/resources/plasmid-files/?set=yeast\\_plasmids&plasmid=pPICZ\(alpha\)\\_A](https://www.snapgene.com/resources/plasmid-files/?set=yeast_plasmids&plasmid=pPICZ(alpha)_A). Consultado 2021
  25. Sociedad Española de Inmunología. Utilidad de la determinación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Propuesta de implementación como prueba diagnóstica, pronóstica y de desarrollo de inmunidad protectora. 2 abril 2020. Consultado 1 de julio de 2021
  26. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6): 490-502.
  27. Triviño, S. (2020). Estrategias para la optimización de la producción de proteínas recombinantes terapéuticas en *pichia pastoris* modificadas genéticamente (Maestría). Universidad javeriana, Bogotá, D.C.
  28. UABJO (2020). ¿Qué es SARS-CoV-2 y qué es COVID-19? *Revista cuatrimestral RARIO GUENDARUYUBI*, 3, 25-26
  29. Williams Laura, Jurado Silvia y colaboradores. (2021) The C-Terminal Half of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein, Industrially Produced in Plants, Is Valid as Antigen in COVID-19 Serological Tests. *Universitat Politècnica de València, Spain*.
  30. Wrobel, A. G. et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 27, 763–767 (2020).
  31. Xia N, Wang G, Gong W. Serological test is an efficient supplement of RNA detection for confirmation of SARS-CoV-2 infection. 2020;(March):1–6.

Vo. Bo.



Firma tutor interno  
Dra. Norma Angélica Noguez Méndez  
No. Económico: 17902



Firma tutor externo  
Dra. Edith González Guevara  
Cédula Profesional: 2679793

## **DATOS PERSONALES**

Nombre: Becerril Cavazos Mitzi Daniela

Matricula: 2162034168

Dirección: Cerrada de lluvia Mz 11 Lt 11, Nuevo Renacimiento de Axalco, Tlalpan, Distrito Federal, C.P. 14408

Correo: 2162034168@alumnos.xoc.uam.mx

Tel. casa: 76909005 Tel. cel.: 5541947778

Unidad: Xochimilco

División: Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento: Sistemas Biológicos

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

## **DATOS DEL PROYECTO**

Título del Proyecto específico: Estado del arte sobre la utilización de la proteína recombinante S-1 de SARS-CoV-2, para la detección de anticuerpos en pruebas diagnóstica de Covid-19

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

Etapas: Diseño y desarrollo de productos biológicos por métodos biotecnológicos o de ingeniería genética

Lugar de Realización: A distancia

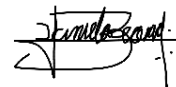
Fecha (tentativa) de inicio y terminación: del 10-Abr-2021 al 10-Oct-2021

Asesor(a) Responsable Interno(a): Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

Asesor(a) Responsable Externo(a): Dra. Edith González Guevara

Vinculación con el perfil profesional\*: Se realizará una investigación y revisión bibliográfica a distancia

\*(Como aplicarán, verificarán y evaluarán los conocimientos adquiridos durante su formación académica en el desarrollo del proyecto de servicio social)



Firma \_\_\_\_\_

Fecha: 10 de octubre de 2021



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

México, D.F. a 10 de octubre de 2021

**Mtra. María Elena Contreras Garfias**  
**Directora de la DCBS UAM-X**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente me dirijo a usted de la manera más atenta para solicitar el registro del término de mi proyecto de servicio social que tiene por título “Estado del arte sobre la utilización de la proteína recombinante S-1 de SARS-CoV-2, para la detección de anticuerpos en pruebas diagnóstica de Covid-19”, perteneciente al proyecto genérico Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos, el cual se realizó en A distancia habiendo tenido como asesor(es) a Dra. Norma Angélica Noguez Méndez, Dra. Edith González Guevara.

El periodo de este fue del 10 de abril de 2021 al 10 de octubre de 2021, con una duración de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE.

---

Becerril Cavazos Mitzi Daniela  
2162034168