

¿Pueden los fragmentos de espiga del SARS-CoV-2 inducir inestabilidad genómica y daño en el ADN en el guppy, *Poecilia reticulata*? Un efecto inesperado de la pandemia de COVID-19

Sandy de OliveiraGonçalves^{un}Thiarlen Marinho daLuz^{un}Abner MarcelinoSilva^{un}Sindoval Silvade Souza^aMateus FloresMontalvão^aAbraão Tiago BatistaGuimarães^aMohamed Ahmed IbrahimAhmed^aAmanda Pereira da CostaAraújo^aSengodanKarthi^s GuilhermeMalafaia^{unbcd}

Mostrar más

Añadir a Mendeley

Compartir

Citar

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153988>Obtener derechos y contenido

Resúmenes

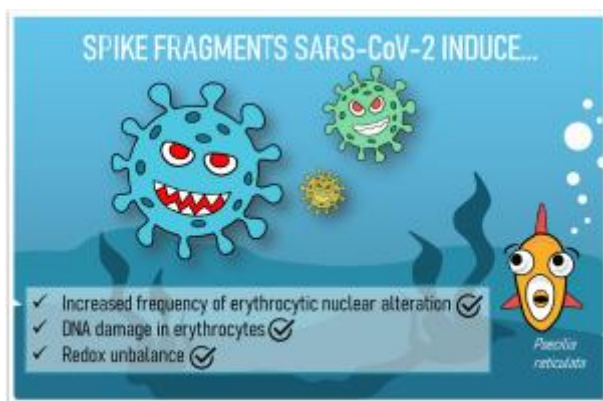
- Los fragmentos de pico del SARS-CoV-2 afectan la salud de *P. adultos reticulata*.
- Los peces expuestos a fragmentos de Spike presentan aumento de la alteración nuclear eritrocítica.
- El daño eritrocitario en el ADN es inducido por fragmentos de Spike de SARS-CoV-2 en *P. reticulata*.
- Los péptidos PSPD-2002 inducen estrés oxidativo en *P. adultos reticulata*.

Abstracto

La identificación de partículas de SARS-CoV-2 en aguas residuales y ecosistemas de agua dulce ha suscitado preocupación por sus posibles impactos en organismos acuáticos no objetivo. En este particular, nuestro conocimiento de tales impactos sigue siendo limitado, y se ha prestado poca atención a este tema. Por lo tanto, en nuestro estudio, nuestro

objetivo fue evaluar la posible inducción de efectos mutagénicos (a través de la prueba de micronúcleos) y genotóxicos (a través del ensayo de electroforesis en gel de una sola célula, ensayo de cometa) en *Poecilia reticulata* expuestos a fragmentos de la proteína Spike del nuevo coronavirus a nivel de 40 µg / L, denominado PSPD-2002. Como resultado, después de 10 días de exposición, hemos encontrado que los animales expuestos a los péptidos demostraron un aumento en la frecuencia de alteración nuclear eritrocítica (ENA) y todos los parámetros evaluados en el ensayo del cometa (longitud de la cola, %ADN en la cola y momento de la cola de olivo), lo que sugiere que los péptidos PSPD-2002 fueron capaces de causar inestabilidad genómica y daño al ADN de los eritrocitos. Además, estos efectos se correlacionaron significativamente con el aumento de los procesos de peroxidación lipídica [inferidos por los altos niveles de malondialdehído (MDA)] reportados en el cerebro y el hígado de *P. reticulata* y con la reducción de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT). Por lo tanto, nuestro estudio constituye una nueva visión y una investigación prometedora sobre la toxicidad asociada con la dispersión de fragmentos de péptidos de SARS-CoV-2 en ambientes de agua dulce.

Resumen gráfico



1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(238KB\)](#)
2. [Descargar : Descargar imagen a tamaño completo](#)

1. Introducción

Pandémicamente, el COVID-19 (Coronavirus Disease-2019), causado por el SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo) ha promovido impactos globales sin precedentes ([Siddique et al., 2021](#)), ya sea a nivel económico ([Maital y Barzani, 2020](#)), salud pública ([Sarkodie y Owusu, 2021](#)) y disrupción social ([Viladrich, 2021](#)). El Instituto Mundial de Investigación en Economía del Desarrollo de la Universidad de las Naciones Unidas (UNU-WIDER) estima que aproximadamente 500 millones de personas pueden sucumbir a la pobreza como resultado del nuevo coronavirus ([Sumner et al., 2020](#)). Los datos sobre el estado de la pandemia en el mundo (obtenidos el 10 de enero de 2022) registran más de 305 millones de casos confirmados y más de 5 millones de muertes en 236 países, áreas o territorios ([OMS, 2022](#)).

Hasta donde sabemos, la forma clásica de transmisión del SARS-CoV-2 es por vía aérea y/o por contacto con personas infectadas ([Meyerowitz et al., 2020](#); [Harrison et al., 2020](#)). Sin embargo, se han investigado otras formas de transmisión del nuevo coronavirus debido a la persistencia del virus en el medio ambiente durante unas horas / día. Además, una de estas formas se refiere a la posible contaminación/transmisión a través de la vía fecal-oral o fecal-nasal ([Giacobbo et al., 2021](#)). A pesar de que hay poca información concreta sobre el tema, muchos investigadores han advertido sobre la posibilidad de infección a través del contacto directo con aguas residuales domésticas o agua contaminada ([Westhaus et al., 2021](#); [Gonçalves et al., 2021](#); [Albastaki et al., 2021](#); [Paul et al., 2021](#); [Sangkham, 2021](#); [Baldovin et al., 2021](#); [Sharif et al., 2021](#); [Wu et al., 2022](#); [Vo et al., 2022](#)), con los aerosoles generados en los sistemas de bombeo y tratamiento de aguas residuales ([Gormley et al., 2020](#); [Usman et al., 2021](#)); descarga de inodoro ([Ali et al., 2021](#); [Sun y Han, 2021](#); [Ding et al., 2021](#); [Usman et al., 2021](#)) y también a través de conexiones defectuosas de desagües de piso interconectados con la tubería principal de edificios / casas ([Shi et al., 2021](#)).

Independientemente de si estos estudios aún están inicialmente en conclusiones epidemiológicas de aplicaciones prácticas definitivas, lo cierto es que el nuevo coronavirus o sus fragmentos ya han sido identificados en diferentes sistemas fluviales y, por tanto, constituye una realidad consolidada ([Rimoldi et al., 2020](#); [Guerrero-Latorre et al.,](#)

2020; [Mahlknecht et al., 2021](#)). Como discutieron [Guerrero-Latorre et al. \(2020\)](#), en países con falta de saneamiento básico, la propagación del SARS-CoV-2 en ambientes de agua dulce puede ser aún mayor, considerando, por ejemplo, que en numerosos países menos del 30% de las aguas residuales generadas son tratadas antes de ser vertidas a los arroyos ([Rodríguez et al., 2020](#)). Como consecuencia, surgen preguntas de este escenario sobre la medida en que la presencia del nuevo coronavirus (o sus fragmentos) en las aguas superficiales representa un riesgo (eco)toxicológico para los organismos no objetivo. Nuestro grupo de investigación informó recientemente algunos efectos derivados de la exposición de anfibios, peces e insectos a distintos fragmentos de proteínas de la proteína Spike del SARS-CoV-2 ([Charlie-Silva et al., 2021](#); [Mendonça-Gomes et al., 2021](#); [Malafaia et al., 2022](#)). Inicialmente, desde un enfoque sistémico (incluyendo la síntesis, escisión, purificación y alineación de tres fragmentos peptídicos de la proteína ESPiga del SARS-CoV-2, así como la exposición de renacuajos neotropicales *de Physalaemus cuvieri* a estos fragmentos) reunimos evidencia que confirma la toxicidad de los constituyentes virales en el modelo animal evaluado. El aumento de varios biomarcadores predictivos de estrés oxidativo y la alteración de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) demostró que la exposición corta (24 h) a estos péptidos era suficiente para afectar la salud de los renacuajos ([Charlie-Silva et al., 2021](#)). En el estudio [de Mendonça-Gomes et al. \(2021\)](#), demostramos por primera vez que la exposición a corto plazo (48 h) de péptidos PSPD-2002 y PSPD-2003 (a 40 µg/L) indujo alteraciones en el aparato locomotor y en el comportamiento olfativo de las larvas de *Culex quinquefascitus*, que se asociaron con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y actividad AChE. En [Malafaia et al. \(2022\)](#), mostramos que la exposición a los fragmentos peptídicos antes mencionados también puede alterar el comportamiento de los peces (*Poecilia reticulata*), inducir desequilibrio redox, así como afectar el crecimiento y desarrollo de los animales. Por lo tanto, estos estudios "arrojan luz" sobre el potencial (eco)toxicológico de los fragmentos peptídicos del SARS-CoV-2 en la biota acuática, yendo más allá de los trabajos que se han centrado en la susceptibilidad de diferentes especies de mamíferos a la infección viral

y sus roles en la diseminación de COVID-19 (por ejemplo: [Tiwari et al., 2020](#); [Delahay et al., 2021](#); [Audino et al., 2021](#)).

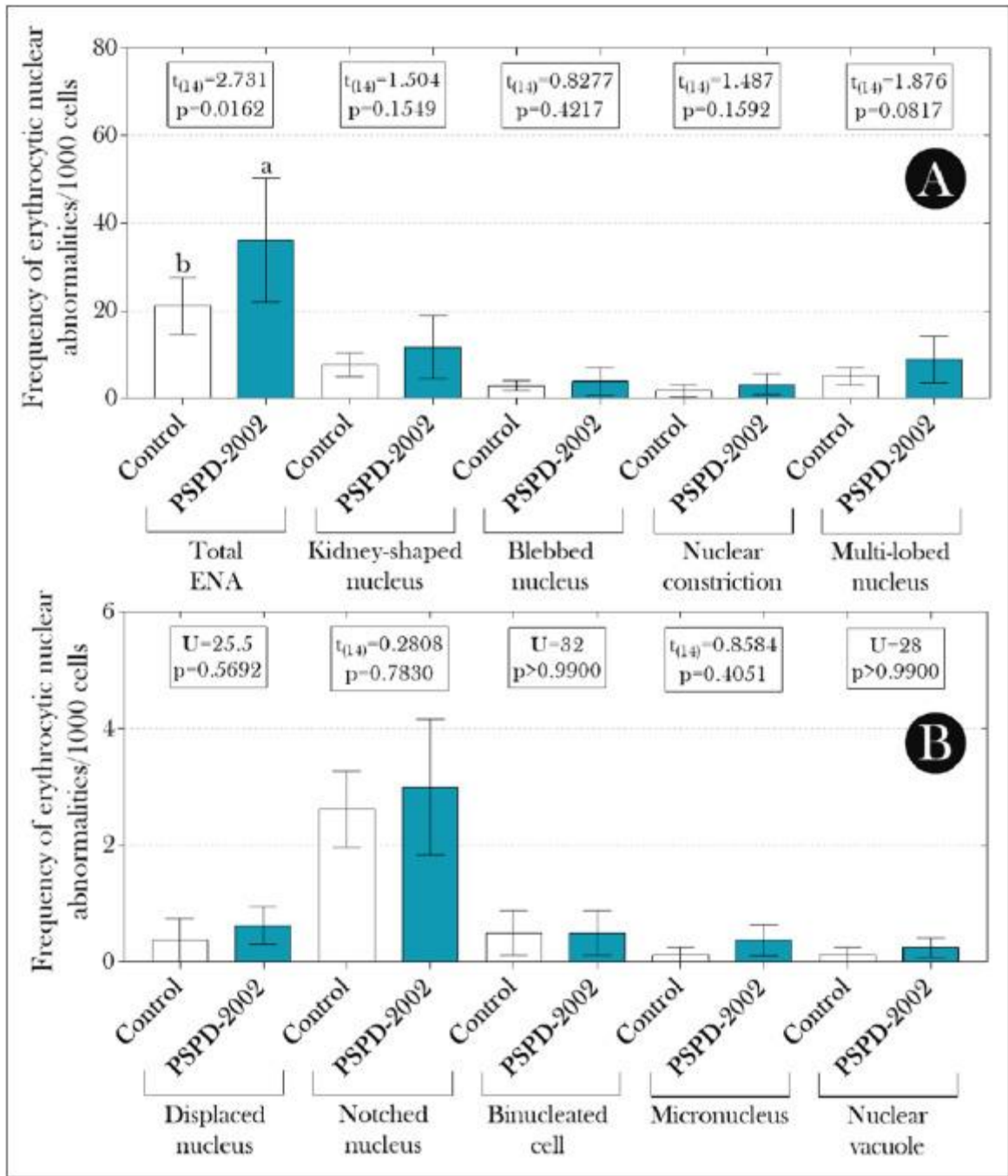
En este sentido, son muy incipientes las conclusiones definitivas sobre los impactos ecotoxicológicos causados, en particular, por la presencia o dispersión del SARS-CoV-2 (o sus fragmentos de proteínas) en los medios acuáticos, así como sobre cuánto puede potenciar los impactos ya conocidos sobre las especies acuáticas y terrestres. Hay muchos vacíos que llenar, y nuestra comprensión del alcance de sus efectos sobre otras especies faunísticas y sus mecanismos de acción es muy limitada. Así, en el presente estudio, nuestro objetivo fue evaluar los posibles efectos mutagénicos y genotóxicos sobre el eritrocito de *Poecilia reticulata* (un sistema modelo tradicionalmente utilizado en estudios ecotoxicológicos) inducidos por la exposición a uno de los fragmentos de péptidos previamente sintetizados ([Charlie-Silva et al., 2021](#)). En este estudio, determinamos la asociación potencial entre los efectos mutagénicos y genotóxicos con la inducción de desequilibrio redox en varios órganos/tejidos de los animales evaluados. Es importante destacar que nuestra motivación para realizar este estudio se basa en estudios recientes que demostraron que la infección por SARS-CoV-2 induce la formación de micronúcleos y la activación de la vía de daño del ADN [en las células sincitial y Hela-ACE2 [Ren et al., 2021](#)] y la respuesta al daño del ADN en las células Vero E6 ([Victor et al., 2021](#)). Por lo tanto, es cuestionable si se observan efectos similares en organismos no objetivo (*P. reticulata*) cuando se expone a fragmentos peptídicos del SARS-CoV-2 dispersos en agua. Creemos que nuestros hallazgos ayudan a explicar los efectos ecotoxicológicos del SARS-CoV-2 a nivel celular y molecular, proporcionando nuevos objetivos potenciales para una investigación sobre los impactos de COVID-19 en la ictiofauna silvestre de agua dulce.

2. Material y métodos

2.1. Fragmentos peptídicos de la proteína espiga del SARS-CoV-2

La síntesis, escisión, purificación y caracterización de los péptidos de la proteína Espiga del SARS-CoV-2 utilizada en nuestro estudio se realizaron de acuerdo con los métodos descritos en detalle por [Charlie-Silva et al.](#)

(2021). Brevemente, la síntesis de la proteína Spike S se realizó utilizando el método de síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) siguiendo la estrategia Fmoc (Raibaut et al., 2014; Behrendt et al., 2016). Las resinas utilizadas en este proceso fueron Fmoc-Thr-Wang y Fmoc-Asn-Wang para el PSPD-2002 (secuencia: Gln-Cys-Val-Asn-Leu-Thr-Thr-Arg-Thr-COOH; MW: 1035,18 g/mol) y PSPD-2003 (secuencia: Asn-Asn-Ala-Thr-Asn-COOH; MW: 532,51 g/mol), respectivamente. Al final de la síntesis, estas resinas permitieron obtener péptidos con el extremo C-terminal carboxilado. Después de acoplar todos los residuos de aminoácidos de las secuencias peptídicas, las cadenas se retiraron del soporte sólido utilizando escisión ácida utilizando ácido trifluoroacético (TFA), de manera similar a Guy y Fields (1997). Los compuestos crudos fueron purificados por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con una columna de fase inversa utilizando diferentes métodos de purificación según el tiempo de retención obtenido en un programa de gradiente de 5 a 95% en 30 min (gradiente de exploración) en ANALYTICAL HPLC [similar a Klaassen et al. (2019)]. Sólo los compuestos con pureza igual o superior al 95% fueron considerados para la evaluación in vivo, siguiendo las reglas determinadas por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA/Brasil) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA/USA). Las similitudes entre los péptidos PSPD-2002 y PSPD-2003 se evaluaron utilizando el software CLUSTAL W versión 1.83 [Higgins et al., 1996; País et al., 2014 - <http://www.ebi.ac.uk/clustalw/>]. La Fig. 1 muestra los modelos estructurales de los péptidos PSPD-2002 y PSPD-2003 probados en nuestro estudio.



1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(315KB\)](#)

2. [Descargar : Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 1. Frecuencia de micronúcleos (prueba MN) y otras alteraciones nucleares eritrocíticas (ENA) en hembras adultas *Poecilia reticulata* expuestas o no a fragmentos de péptidos PSPD-2002 (a 40 µg/L). (A) ENA total, núcleo en forma de riñón, núcleo desangrado, constricción nuclear y núcleo multilobulado; (B) núcleo desplazado, núcleo con muescas, célula binucleada, micronúcleo y vacuola nuclear. Las barras indican la media ± SD de los datos, que se enviaron a la prueba t de Student (si es paramétrica) o a la prueba U de Mann-Whitney (si no es paramétrica) (consulte el resumen estadístico en la parte superior de los gráficos). Las diferentes letras

minúsculas indican diferencias significativas entre los grupos experimentales. $n = 8$ animales/grupo.

2.2. Animales y configuración experimental

Utilizamos en nuestro estudio individuos de la especie *Poecilia reticulata* (Cyprinodontiformes: Poeciliidae) (cepa silvestre), comúnmente conocida como 'guppy', y considerada nativa del noroeste de América del Sur ([Bisazza, 1993](#)). Esta especie fue seleccionada en base a su amplia distribución en regiones neotropicales ([CABI, 2021](#)), en las que puede inhibir ambientes acuáticos fuertemente impactados donde pocas especies pueden ocurrir ([Araújo et al., 2009](#)), así como su uso previo en diferentes estudios ecotoxicológicos ([Aich et al., 2015](#); [De-Lima Faria et al., 2021](#); [De-Souza-Trigueiro et al., 2021](#)).

Preliminarmente, las hembras fueron capturadas en un entorno natural (municipio de Urutaí, GO) (licencia SISBIO/ICMBio/MMA/Brasil n. 73342-1), llevadas al laboratorio, y mantenidas en un acuario (60 L) que contiene agua de clorada y oxigenación constante, a temperatura ambiente (25–26 °C) y fotoperiodo controlado (12–12 h de luz: ciclo oscuro). Después de 60 días de aclimatación, 16 hembras no embarazadas de *P. las reticulatas* se separaron y distribuyeron en dos grupos experimentales (cuatro réplicas/grupo). El grupo "PSPD-2002" estaba compuesto por *P. reticulata* expuesta (durante 10 días) a los péptidos a una concentración de 40 µg/L, diluida en agua. Dicha concentración se considera predictiva, ya que las partículas de SARS-CoV-2 se han identificado y cuantificado a través de ensayos RT-qPCR aplicados para la detección de ARN de SARS-CoV-2. Por lo tanto, las unidades de medida no son comparables o convertibles en "µg/L". El grupo de control consistió en peces mantenidos en agua de clorada (naturalmente) libre de péptidos virales. Cada réplica consistía en dos animales mantenidos en acuarios cilíndricos con 2,2 L de agua de clorada (bajo oxigenación constante), sin utilizar filtros ni sustratos. Las condiciones de temperatura (25-26 °C) y luminosidad (12-12 h de luz: ciclo oscuro) se controlaron adecuadamente. Cada tres días hubo una renovación completa de las aguas de exposición y, al final del experimento, los animales fueron sometidos a diferentes evaluaciones, como se describe a continuación.

2.3. Biomarcadores de toxicidad

2.3.1. Ensayo de micronúcleos y otra alteración nuclear eritrocítica

El posible efecto mutagénico de la exposición a péptidos PSPD-2002 se evaluó utilizando la frecuencia de la prueba de micronúcleos (prueba MN) y otra alteración nuclear eritrocítica (ENA), descrita por [Carrasco et al. \(1990\)](#) y modificada por [Guimarães et al. \(2021\)](#). Brevemente, 5 µL de sangre (recolectada mediante el corte del pedúnculo caudal, después de que los animales fueron anestesiados profundamente en agua helada) se depositaron en un portaobjetos de vidrio previamente desinfectado para formar un frotis delgado, que se secó a temperatura ambiente. A continuación, las diapositivas se fijaron en metanol frío al 100% (v/v) y se tiñeron con Panotic Rapid® (Laborclin®, Paraná, Brasil, código no. 620529), basado en [Pavan et al. \(2021\)](#) y [Estrela et al. \(2021\)](#). Se analizaron mil eritrocitos por pez [según [Bolognesi y Hayashi, 2011](#)], con 400 × aumento y se evaluó la presencia de MN y otros ENA que se manifestaron como cambios en la forma nuclear elíptica típica de los eritrocitos.

2.3.2. Ensayo de electroforesis en gel unicelular (ensayo de cometa)

El daño potencial al ADN de los eritrocitos inducido por la exposición a péptidos PSPD-2002 se evaluó mediante el ensayo del cometa, de manera similar a la metodología adoptada por [Estrela et al. \(2021\)](#), con modificaciones menores. Brevemente, después del paso descrito en el punto anterior, los animales fueron transferidos a microtubos de fondo cónico que contenían 250 µL de solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7.2, 4 °C) y mantenidos durante 5 min. Posteriormente, las muestras de sangre fueron centrifugadas (6000 rpm, 5 min, 4 °C) para su posterior eliminación del sobrenadante y homogeneización del pellet. Luego, se mezclaron 2 µL de los gránulos con 120 µL de agarosa de bajo punto de fusión (0,5%) a 37 °C y luego se colocaron en los portaobjetos de la cubierta (previamente preparados con agarosa normal al 1,5% en PBS) y, más tarde, se cubrieron con una cubierta de vidrio. Después de la incubación a 40°C durante 10 min, se retiraron las cubiertas y los portaobjetos se sumergieron en solución de lisis (NaCl, Na₂EDTA, Tris-HCl, NaOH, agua purificada, Tritón X-100 y DMSO) durante 2 h a 4 °C, se

protegió de la luz. Más tarde, los portaobjetos se introdujeron en la cuba de electroforesis que contenía una solución tampón (NaOH, Na₂EDTA y agua purificada), que permaneció en reposo durante 30 min. Luego, los toboganes se electroforizaron a 300 mA y 25 V (0.90 V / cm) durante 30 minutos sin luz.

Después de la electroforesis, los portaobjetos se colocaron en una bandeja de tinción, se cubrieron con tampón de neutralización (Tris-HCl, pH 7.5) y se mantuvieron durante 5 min, luego se secaron a temperatura ambiente, se fijaron en etanol P.A. (durante 10 min) y se tiñeron con bromuro de etidio a 10 µg / ml (en agua purificada). Usando un microscopio de fluorescencia, se fotografiaron las diapositivas y se evaluaron 50 nucleoides / animales utilizando el software de ensayo de cometas (CaspLab®), de acuerdo con el procedimiento también realizado por [Kaur et al. \(2021\)](#) y [Mehra y Chadha \(2021\)](#). Se utilizaron los siguientes parámetros para evaluar el posible daño al ADN de los eritrocitos inducido por la exposición a péptidos virales: (i) longitud de la cola (TL), (ii) porcentaje de ADN en la cola (% de ADN) y (iii) momento de la cola de olivo (OTM), como lo describe [Collins \(2004\)](#).

2.3.3. Biomarcadores bioquímicos (estrés oxidativo y actividad antioxidante)

Con el objetivo de asociar los posibles efectos mutagénicos/genotóxicos a la inducción de un desequilibrio redox, se evaluaron diferentes biomarcadores de toxicidad bioquímica. Para esto, después de la recolección de sangre, los animales fueron anestesiados profundamente y posteriormente sacrificados en agua helada, y fragmentos del cerebro, hígado, músculo y branquias de *P.* se recogieron *reticulatas*, maceradas en 500 µL de PBS (pH 7,2). Luego, las muestras se centrifugaron (10.000 rpm, 5 min, 4 °C) y se utilizaron los sobrenadantes para la evaluación bioquímica. El malondialdehído (MDA), un subproducto de la reacción de peroxidación lipídica (LPO) ([Yaman y Ayhanci, 2021](#)), se utilizó como biomarcadores de estrés oxidativo, como se utilizó en otros estudios: [Tan et al. \(2019\)](#), [Patel et al. \(2021\)](#), [Issac et al. \(2021\)](#) y [Rangasamy et al., 2022](#). Para ello, adoptamos los procedimientos descritos en detalle en el estudio [de Sachett et al. \(2020\)](#). Además, evaluamos la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) [según [Del Maestro y McDonald, 1985](#)] y la

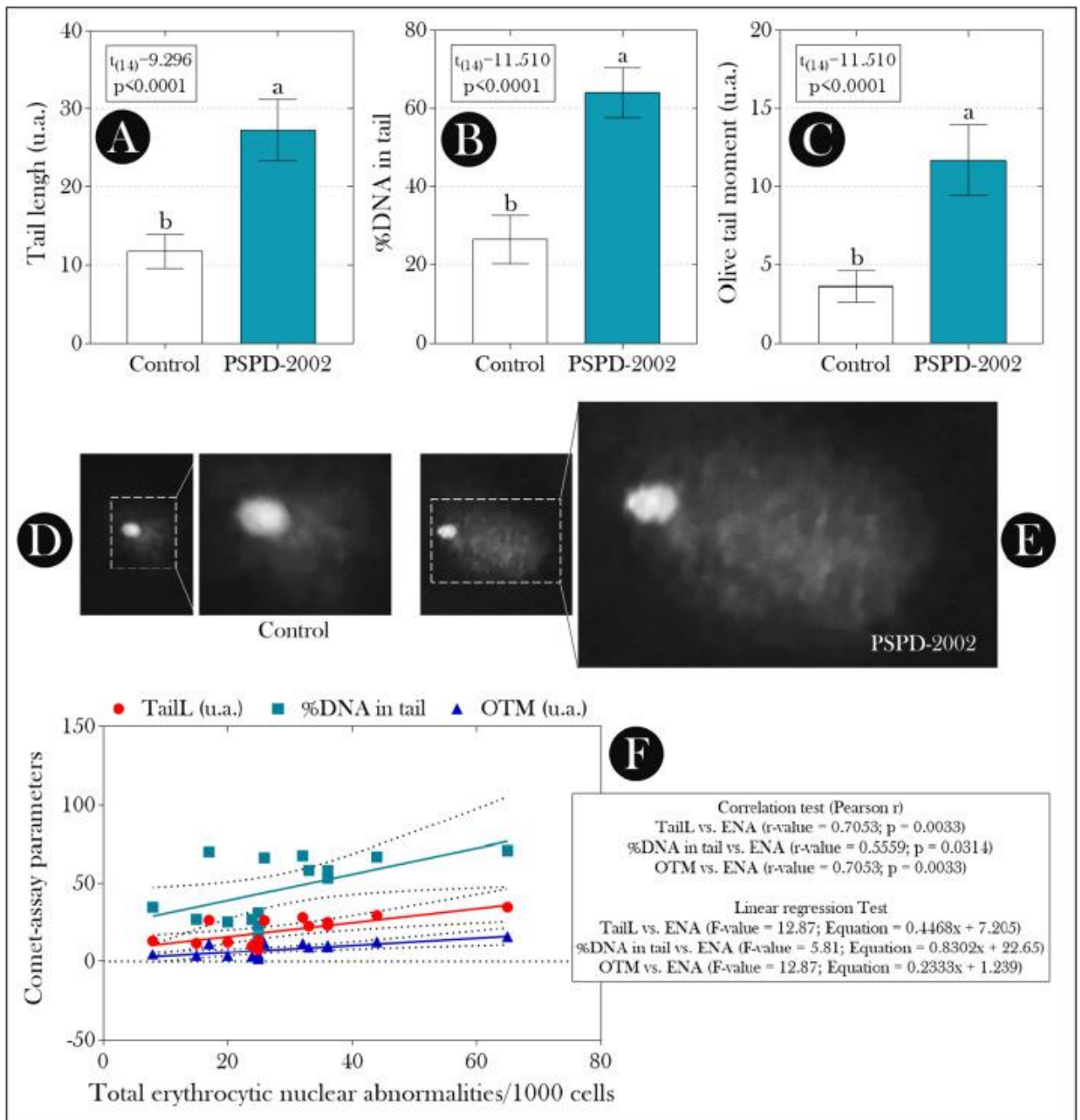
catalasa (CAT) [según lo propuesto por [Sinha, 1972](#)], consideradas como enzimas que conforman la primera línea de defensa antioxidante de los organismos ([Ighodaro y Akinloye, 2018](#)). Los resultados del análisis de todos los biomarcadores se expresaron proporcionalmente a la concentración de proteínas totales, evaluadas de acuerdo con las instrucciones del kit comercial utilizado [Kit comercial (número de referencia: BT1000900)].

2.4. Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos fueron evaluados con respecto a los supuestos para el uso de modelos paramétricos. Para ello, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos residuales y la prueba de Bartlett para evaluar la homogeneidad de las varianzas. Posteriormente, las medias se compararon mediante la prueba t de Student (si es paramétrica) o la prueba U de Mann-Whitney (si no es paramétrica). Además, los análisis de correlación se realizaron utilizando los coeficientes de correlación de Pearson (para datos paramétricos) o Spearman (para datos no paramétricos), así como el análisis de regresión lineal. Para todos los análisis, se consideró un nivel de significancia del 95% ($p \leq 0,05$), utilizando el software GraphPad Prism (versión 7.0).

3. Resultados

No registramos ninguna muerte durante el período de exposición y, al final del experimento, se registraron varios ENA (núcleo en forma de riñón, núcleo blebbed, núcleo multilobulado, constricción nuclear, núcleo desplazado, núcleo con muescas, eritrocitos binucleados, MN y vacuola nuclear) en ambos grupos experimentales ([Fig. 1A-B](#)). Sin embargo, encontramos que en animales expuestos a péptidos PSPD-2002, el ENA total fue mayor que el observado en animales no expuestos, cuyo aumento fue superior al 70% ([Fig. 1A](#)). Además, todos los parámetros evaluados en el ensayo del cometa (TL, %DNA y OTM) fueron superiores en estos animales en comparación con el grupo control (fondo) ([Fig. 2A-C](#)), cuyos valores se correlacionaron positivamente con el ENA total ([Fig. 2F](#)).

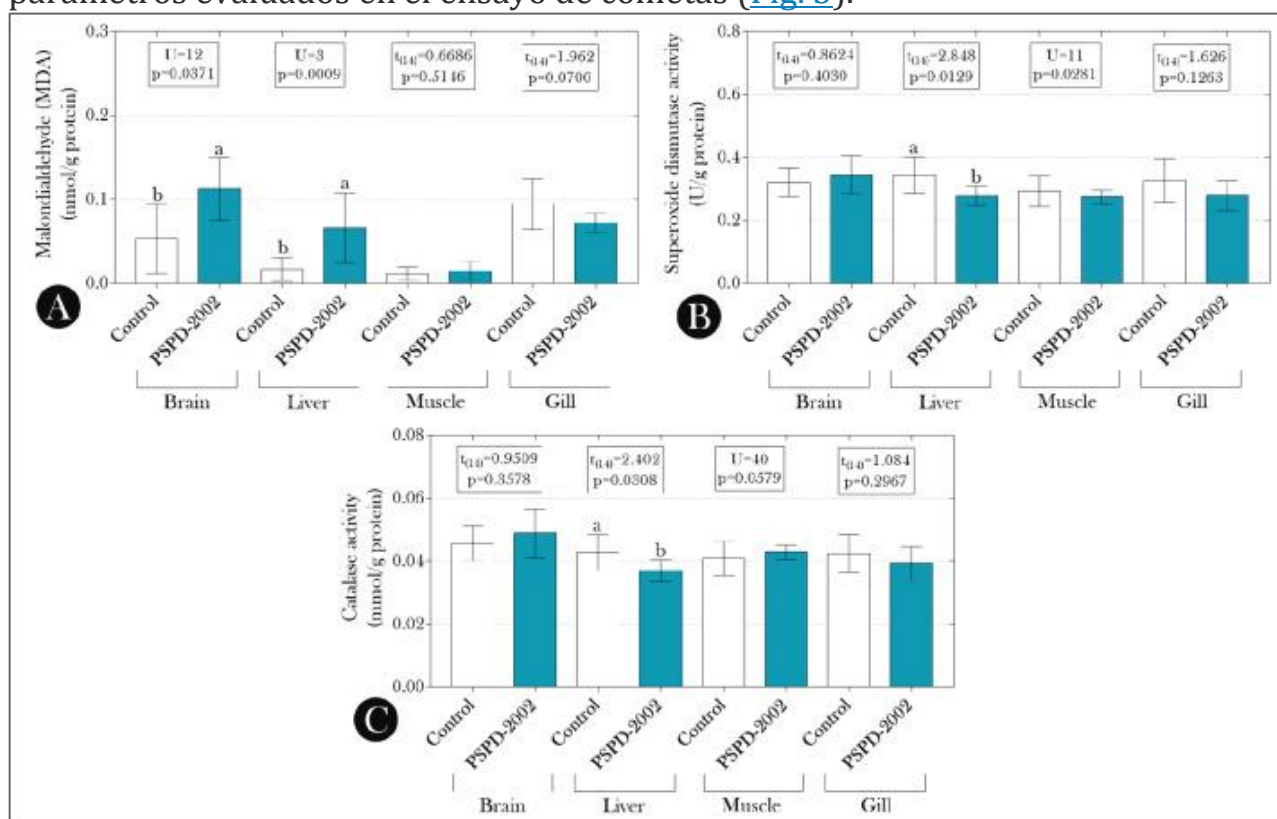


1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(432KB\)](#)
2. [Descargar : Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 2. Parámetros evaluados en el ensayo de electroforesis en gel unicelular (comet assay) en eritrocitos de *hembra adulta de Poecilia reticulata* expuesta o no a fragmentos peptídicos pspD-2002 (a 40 µg/L). (A) Longitud de la cola; B) %DE ADN en la cola; (C) Momento de cola de olivo (OTM); (D-E) imágenes representativas de nucleoides de animales en el grupo de control y PSPD-2002, respectivamente; y (F) análisis de correlación entre el ENA total y los parámetros evaluados en el ensayo del cometa. En "A, B y C", las barras indican la media ± SD de los datos, que se enviaron a la prueba t de Student (si es paramétrica) o a la prueba U de

Mann-Whitney (si no es paramétrica) (consulte el resumen estadístico en la parte superior de los gráficos). Las diferentes letras minúsculas indican diferencias significativas entre los grupos experimentales. $n = 8$ animales/grupo.

A partir de estos datos, evaluamos la posible relación entre los efectos mutagénicos/genotóxicos observados y un posible desequilibrio redox inducido por la exposición a péptidos PSPD-2002. Como se observa en la Fig. 3, los niveles de MDA en el cerebro y el hígado de los animales expuestos a los péptidos fueron más altos que los observados en el grupo control (Fig. 3A), y los niveles hepáticos de este biomarcador se correlacionaron positivamente con todos los parámetros evaluados en el ensayo de electroforesis en gel unicelular (ensayo de cometa) (Fig. 4A-C) y con el ENA total (Fig. 4 D). Por otro lado, la supresión de la actividad SOD y CAT observada en el hígado de animales expuestos a PDPD-2002 (Fig. 3B-C, respectivamente) se correlacionó negativamente con todos los parámetros evaluados en el ensayo de cometas (Fig. 5).

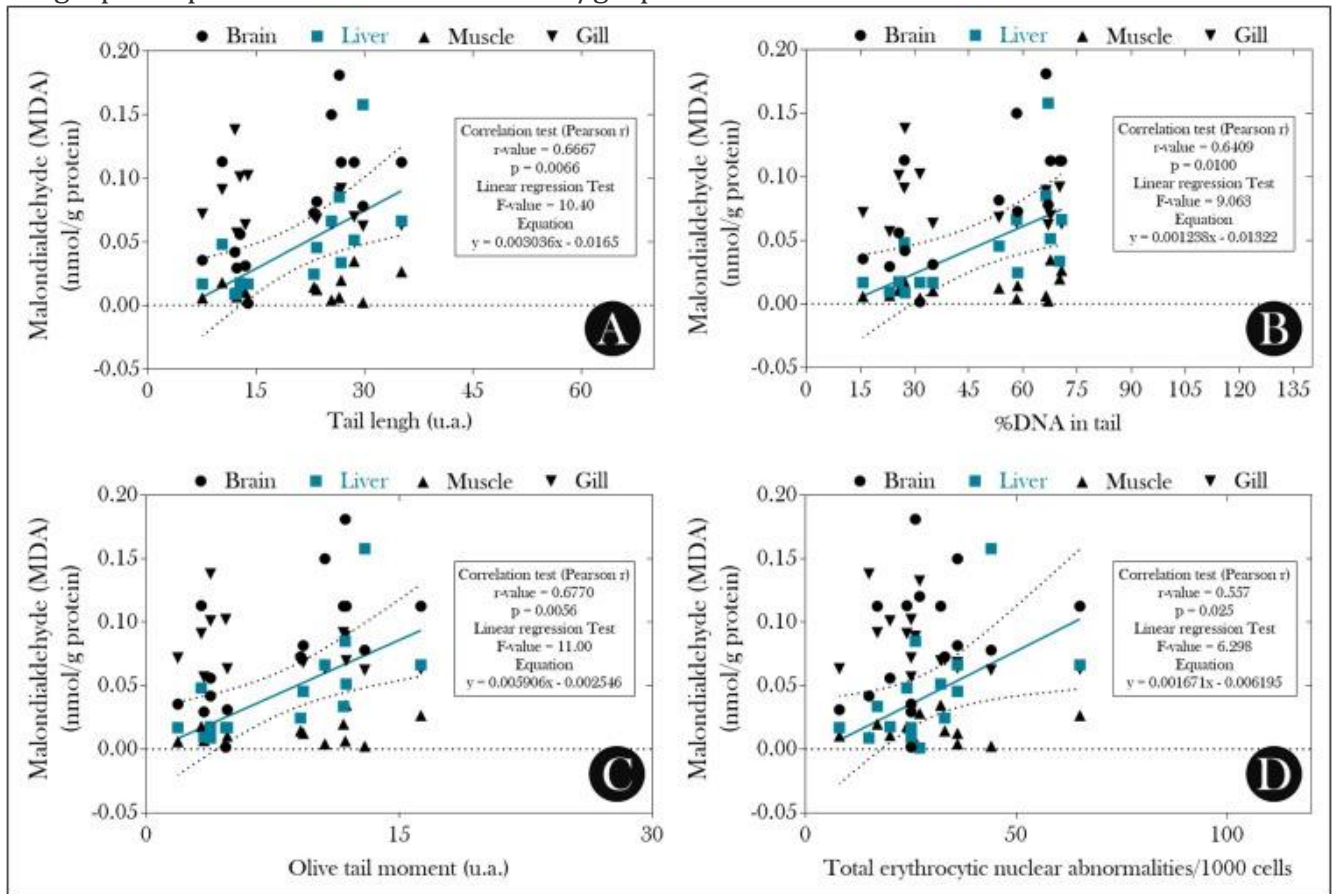


1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(255KB\)](#)

2. [Descargar : Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 3. (A) Niveles de malondialdehído (MDA) y (B) actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y (C) catalasa en el cerebro, el hígado, los músculos y las branquias de la hembra adulta *Poecilia reticulata* expuesta o

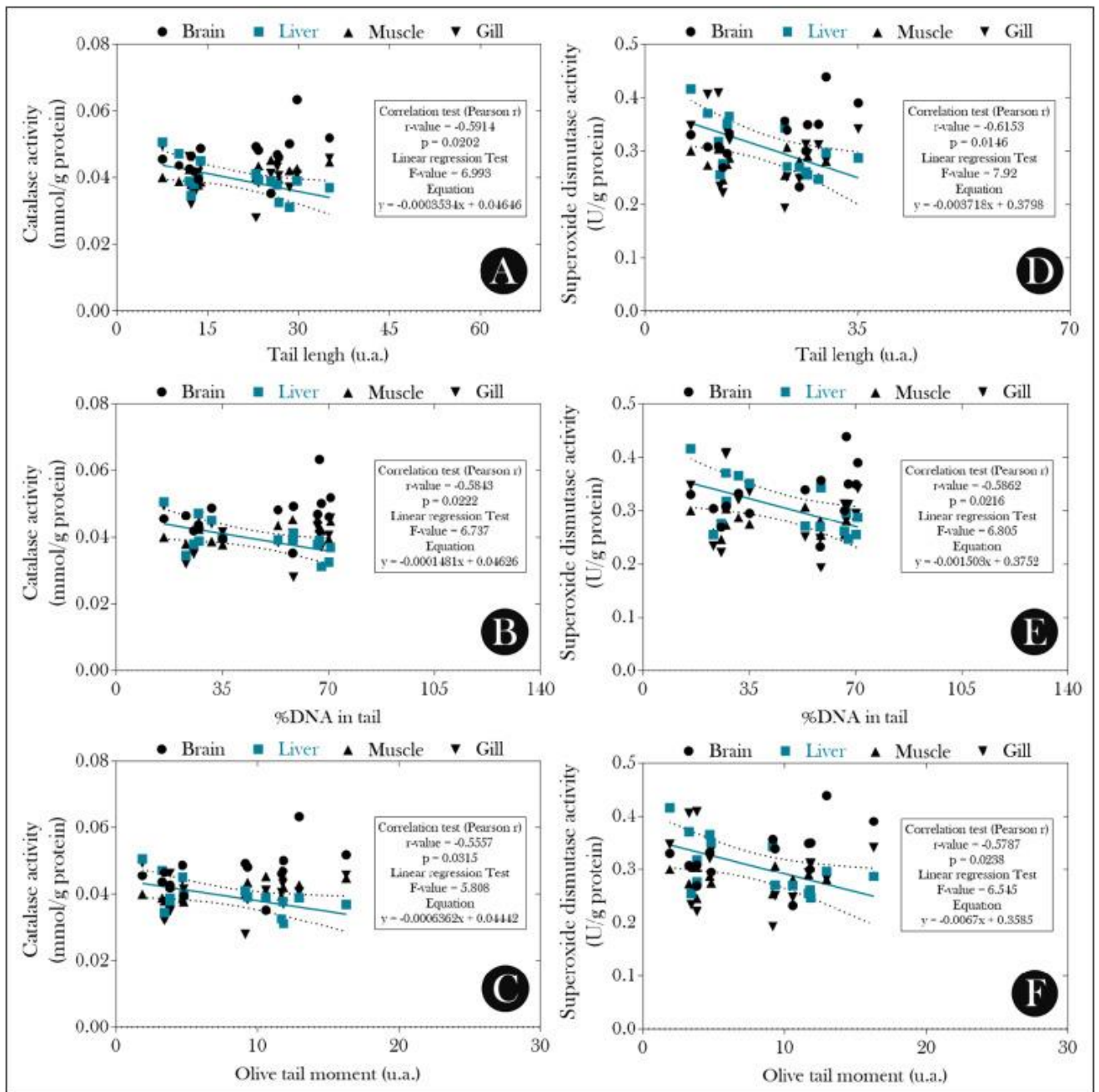
no a fragmentos de péptido PSPD-2002 (a 40 $\mu\text{g} / \text{L}$). Las barras indican la media \pm SD de los datos, que se enviaron a la prueba t de Student (si es paramétrica) o a la prueba U de Mann-Whitney (si no es paramétrica) (consulte el resumen estadístico en la parte superior de los gráficos). Las diferentes letras minúsculas indican diferencias significativas entre los grupos experimentales. $n = 8$ animales/grupo.



1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(413KB\)](#)

2. [Descargar : Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 4. Análisis de correlación entre los niveles de malondialdehído (MDA) reportados en los diferentes órganos evaluados y (A) longitud de la cola, (B) %ADN en la cola, (C) momento de la cola de olivo, y (D) alteraciones nucleares eritrocíticas totales en hembra adulta *Poecilia reticulata* expuesta o no a fragmentos de péptido PSPD-2002 (a 40 $\mu\text{g}/\text{L}$). $n = 8$ animales/grupo.



1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(524KB\)](#)

2. [Descargar : Descargar imagen a tamaño completo](#)

Figura 5. Análisis de correlación entre la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) (D-F) y los diferentes parámetros evaluados en el ensayo de electroforesis en gel unicelular (comet assay) realizado en eritrocitos de hembra adulta expuesta a *Poecilia reticulata* o no a fragmentos peptídicos pspD-2002 (a 40 µg/L). n = 8 animales/grupo.

4. Discusión

La comprensión de los impactos ambientales/ecológicos causados por la dispersión de fragmentos peptídicos del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en los ecosistemas de agua dulce depende invariablemente del desarrollo de estudios que evalúen el riesgo de exposición a estas partículas que causen daños a la biología de los organismos acuáticos. En este sentido, nuestro estudio no solo confirma estudios previos sobre la toxicidad de los péptidos PSPD-2002 en modelos animales acuáticos no objetivo ([Charlie-Silva et al., 2021](#); [Malafaia et al., 2022](#); [Mendonça-Gomes et al., 2021](#)), además de proporcionar información sobre cómo la exposición a estos fragmentos puede afectar la salud de *P. reticulata*. Observamos que la exposición a los péptidos indujo inestabilidad genómica (inferida por la prueba MN y ENA) ([Fig. 1](#)) y daño al ADN de eritrocitos (inferido por el ensayo del cometa) ([Fig. 2](#)) de *P. reticulata*.

Sin lugar a dudas, proponer cualquier mecanismo que explique estos efectos exigirá una mayor investigación. Sin embargo, nuestros datos sugieren que el desequilibrio redox observado en animales expuestos a péptidos PSPD-2002 [inferido por el aumento de los niveles de MDA cerebro/hígado ([Fig. 3A](#)) y la supresión de la actividad antioxidante de SOD hepática y CAT ([Fig. 3B-C](#), respectivamente)] se asoció para las alteraciones mutagénicas y genotóxicas reportadas en nuestro estudio. Varios estudios apuntan al estrés oxidativo como un factor que induce la formación de ENA y el daño del ADN de los eritrocitos ([Antunes et al., 2016](#); [Hathout et al., 2021](#); [El-Garawani et al., 2021](#); [Costa, 2021](#)), corroboran nuestra hipótesis. Además, la inducción de estrés oxidativo (inferido por los niveles de MDA, en el cerebro y el hígado) observada en nuestro estudio está en línea con informes anteriores que involucran no solo la exposición de modelos no objetivo a fragmentos peptídicos de SARS-CoV-2 ([Charlie-Silva et al., 2021](#); [Malafaia et al., 2022](#); [Mendonça-Gomes et al., 2021](#)), así como corroborar investigaciones que describen el importante papel de los constituyentes de la proteína Spike en la inducción de un equilibrio celular desproporcionada de antioxidantes-oxidantes en la infección por SARS-CoV-2 ([Ntyonga-Pono, 2020](#); [Delgado-Roche y Mesta, 2020](#); [Cecchini y Cecchini, 2020](#); [Suhail et al., 2020](#)). Además, en nuestro estudio, reconocemos que *P. reticulata* no se infectó experimentalmente con SARS-CoV-2, pero es tentador especular sobre la

ocurrencia de procesos que relacionan la absorción de fragmentos de proteínas con los efectos observados. Una posibilidad se refiere a la absorción de péptidos PSPD-2002 en el intestino de los animales, después de la ingestión involuntaria de fragmentos dispersos en agua. Esta hipótesis está especialmente respaldada por estudios que apuntan a la posibilidad de que pequeños fragmentos de proteínas (y no solo aminoácidos libres) sean transportados a través del epitelio gastrointestinal al torrente sanguíneo a través de la permeación mediada por PepT1, el transporte paracelular a través de uniones estrechas, la transcitosis y / o la difusión transcelular pasiva ([Adibi, 2003](#); [Moss et al., 2018](#); [Xu et al., 2019](#); [Sun et al., 2020](#)). Una vez en la circulación portal hepática, estos péptidos pueden haber llegado al hígado y desencadenado reacciones que culminaron en el aumento de la producción de radicales libres induciendo estrés oxidativo, lo que explicaría los niveles elevados de MDA en el hígado ([Fig. 3A](#)). En este caso, es plausible suponer que los macrófagos residentes, como las células de Kupffer, habrían provocado un estallido respiratorio en respuesta a la presencia de péptidos de la proteína Espiga del SARS-CoV-2 y también pueden inducir la producción de ROS, lo que está en línea con estudios recientes que apuntan al importante papel de los macrófagos en COVID-19 ([Bangash et al., 2020](#); [Knoll et al., 2021](#); [Meidaninikjeh et al., 2021](#); [Ristic-Medic et al., 2021](#)). Alternativamente, los fragmentos de péptidos dispersos en el agua de exposición pueden haber llegado al torrente sanguíneo a través de la absorción por las células epiteliales branquiales, ya que este órgano es la principal ruta de absorción de compuestos químicos transmitidos por el agua en organismos acuáticos, especialmente debido al amplio contacto con el agua de mar y una alta tasa de intercambio de solutos entre las branquias y la sangre / hemolinfa ([Hayton y Barron, 1990](#); [Erickson y McKim, 1990](#); [Thurston, 1996](#)). En ese sentido, es plausible suponer que los péptidos PSPD-2002 también habrían cruzado la barrera hematoencefálica e inducido un aumento de los procesos de LPO en el cerebro, lo que explicaría los altos niveles de MDA cerebral ([Fig. 3A](#)). El reciente estudio de [Rhea et al. \(2021\)](#), en particular, demuestra que la proteína S1 del SARS-CoV-2 puede cruzar la barrera hematoencefálica en ratones, reforzando esta hipótesis. Por lo tanto, se necesitan más

investigaciones avanzadas para confirmar esta hipótesis y comprender mejor los mecanismos intrínsecos a los efectos observados en nuestro estudio.

Independientemente de cómo la exposición a los péptidos PSPD-2002 indujo un aumento en la frecuencia de ENA, así como daño al ADN eritrocitario de *P. reticulata*, tales efectos podrían tener consecuencias dramáticas para la salud de los animales. La exposición continua/crónica a péptidos puede conducir, por ejemplo, a la acumulación de roturas de cadenas de ADN, ya que la capacidad de reparación del ADN de la célula de pez es baja en comparación con otras especies ([Kienzler et al., 2013](#)). Esto puede llevar a la interrupción del ciclo celular de los eritrocitos, la desregulación de la expresión génica y si la acumulación excede su eliminación por mecanismos de reparación del ADN, se producirá senescencia celular o apoptosis y esto puede contribuir al aumento de las disfunciones celulares y sus impactos negativos en la fisiología de los animales. Por otro lado, el aumento de la ENA total en peces expuestos a PDPD-2002 sugiere la ocurrencia de alteraciones genéticas derivadas de cromosomas y/o daños en el aparato mitótico, que constituyen un riesgo para el desarrollo de diferentes tipos de cáncer ([Tucker y Preston, 1996](#); [De-Campos-Junior et al., 2020](#)). Claramente, tales consecuencias ilustran solo algunos ejemplos de los impactos que la exposición a los péptidos PSPD-2002 puede causar en los individuos, que no se limitan a los efectos indirectos asociados con alteraciones cromosómicas (inferidos por el ENA total) y a nivel de ADN (inferido por el ensayo de confirmación). Además, el aumento de los procesos de LPO observado en el cerebro y el hígado de *P. la reticulata* expuesta a péptidos virales puede desencadenar varios efectos nocivos para los animales, incluidos cambios de naturaleza neurológica (con cambios de comportamiento) a metabólicos / endocrinos, motivados por disfunciones en estos órganos.

De manera concluyente, hay que reconocer que nuestro estudio no es exhaustivo y, por lo tanto, constituye solo la "punta del iceberg" que representa los posibles efectos (eco)toxicológicos asociados a la presencia de partículas de SARS-CoV-2 en ecosistemas de agua dulce. No sólo lo hacen los mecanismos biológicos afectados por la exposición a *P. la retícula* a los péptidos PSPD-2002 debe investigarse mejor, pero

también el impacto más sistémico de los efectos mutagénicos y genotóxicos, y el desequilibrio redox (en el cerebro y el hígado) observado en nuestro estudio. A nivel individual, las evaluaciones que utilizan biomarcadores predictivos de desregulación génica y efectos histopatológicos, conductuales y hormonales son perspectivas de investigación importantes para una mejor comprensión de cómo los fragmentos de péptidos virales pueden afectar la supervivencia animal. Además, a nivel poblacional, se cuestiona, por ejemplo, hasta qué punto la exposición de los animales a estos fragmentos puede afectar sus interacciones sociales, su reproducción y la dinámica de sus poblaciones en entornos naturales.

5. Conclusión

En conclusión, nuestro estudio confirmó la hipótesis de que la exposición a *P. reticulados* a fragmentos de PSPD-2002 dispersos en agua pueden inducir inestabilidad genómica y daño al ADN en eritrocitos circulantes, que estaban en correlación con un desequilibrio redox marcado por el aumento de los niveles de MDA en el hígado y el cerebro, así como por la supresión de la actividad antioxidante de SOD hepática y CAT. Consistentemente, nuestro estudio refuerza la importancia ecológica y ambiental de evaluar la presencia de fragmentos de SARS-CoV-2 en ambientes de agua dulce, así como sus impactos en la salud de los peces. A través del desarrollo de más estudios que involucren este tema, será posible comprender la magnitud real de los impactos causados por la pandemia de COVID-19 en la ictiofauna silvestre.

Aspectos éticos

Todos los procedimientos experimentales se realizaron según los estándares éticos para la experimentación con animales y se hicieron esfuerzos meticulosos para garantizar que los animales sufrieran lo menos posible y para reducir las fuentes externas de estrés, dolor e incomodidad. El estudio actual no ha excedido el número de animales necesarios para producir datos científicos fiables. Este artículo no se

refiere a ningún estudio con participantes humanos realizado por ninguno de los autores.

Declaración de contribución de autoría de CRediT

Sandy de Oliveira Gonçalves: concepción y diseño del estudio, recopilación de datos, análisis e interpretación de resultados, y preparación de borradores de manuscritos.

Thiarlen Marinho da Luz: recopilación de datos.

Abner Marcelino Silva: recolección de datos.

Sindoval Silva de Souza: recolección de datos.

Mateus Flores Montalvão: recolección de datos.

Abraão Tiago Batista Guimarães: recolección de datos.

Mohamed Ahmed Ibrahim Ahmed: análisis e interpretación de resultados, y preparación de borradores de manuscritos.

Amanda Pereira da Costa Araújo: recolección de datos.

Sengodan Karthi: análisis e interpretación de resultados, y preparación de borradores de manuscritos.

Guilherme Malafaia: concibió la idea presentada, recopiló los datos, proporcionó financiación, análisis e interpretación de los resultados, y preparación del borrador del manuscrito.

Todos los autores revisaron los resultados y aprobaron la versión final del manuscrito.

Declaración de interés concurrente

Los autores declaran que no tienen intereses financieros en competencia conocidos o relaciones personales que podrían haber parecido influir en el trabajo reportado en este artículo.

Reconocimientos

Los autores agradecen al Dr. Ives Charlie-Silva (Universidad de São Paulo, Brasil), al Dr. Eduardo M. Cilli (Universidad Estatal de São Paulo, Brasil), al Dr. Paulo R. S. Sanches (Universidad Estatal de São Paulo, Brasil) por proporcionar los péptidos PSPD-2002. Además, agradecemos al Instituto Federal de Goiano (Proc. [No. 23219.001291.2021-36](#)) y al Consejo

Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq/Brasil) por el apoyo financiero necesario para llevar a cabo esta investigación (Proc. No. [403065/2021-6](#)). Malafaia G. es titular de una beca de productividad del CNPq (Proc. N° 307743/2018-7).

Referencias

[Adibi, 2003](#) S.A. Adibi

Regulación de la expresión del transportador de oligopéptidos intestinales (Pept-1) en salud y enfermedad

AM. J. Fisiológico. Gastrointest. Liver Physiol., 285 (5) (2003), págs. G779-G788

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

[Aich et al., 2015](#)

A. Aich, A.R. Goswami, U.S. Roy, S.K. Mukhopadhyay

Evaluación ecotoxicológica del efluente de la curtiduría utilizando peces guppy (*Poecilia reticulata*) como modelo experimental: un estudio de biomarcadores

J. Tóxico. Medio ambiente. Salud A, 78 (4) (2015), pp. 278-286

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

[Albastaki et al., 2021](#)

A. Albastaki, M. Naji, R. Lootah, R. Almeheiri, H. Almulla, I. Almarri, R. Alghafri, ...

Primera detección confirmada de SARS-COV-2 en aguas residuales municipales y aéreas no tratadas en Dubai, Emiratos Árabes Unidos: el uso de la epidemiología basada en aguas residuales como una herramienta de alerta temprana para monitorear la prevalencia de COVID-19

Sci. Total Environ., 760 (2021), artículo 143350

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[Ali et al., 2021](#)

Aerosoles de aguas residuales producidos durante la descarga de inodoros, EDAR y riego con aguas residuales municipales recuperadas como exposición indirecta al SARS-CoV-2

J.Environ.Chem.Eng., 106201 (2021)

[Google Académico](#)

[Antunes et al., 2016](#)

Efectos de la exposición crónica al cloruro de benzalconio en *Oncorhynchus mykiss*: neurotoxicidad colinérgica, estrés oxidativo, daño peroxidativo y genotoxicidad

Medio ambiente. Toxicol. Farmacol., 45 (2016), págs. 115-122

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[Araújo et al., 2009](#)

F.G. Araújo, M.G. Peixoto, B.C.T. Pinto, T.P. Teixeira
Distribución de guppies *Poecilia reticulata* (Peters, 1860) y *Phalloceros caudimaculatus* (Hensel, 1868) a lo largo de un tramo contaminado del río Paraíba do Sul, Brasil
Braz. J. Biol., 69 (2009), págs. 41-48

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

[Audino et al., 2021](#)

T. Audino, C. Grattarola, C. Centelleghé, S. Peletto, F. Giorda, C.L. Florio, C. Casalone, ...

SARS-CoV-2, ¿una amenaza para los mamíferos marinos? Un estudio de las aguas marinas italianas

Animales, 11 (6) (2021), p. 1663

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

[Baldovin et al., 2021](#)

T. Baldovin, I. Amoruso, M. Fonzo, A. Buja, V. Baldo, S. Cocchio, C. Bertoncetto

Detección y persistencia del ARN del SARS-CoV-2 en muestras de aguas residuales: una red experimental para la vigilancia ambiental de covid-19 en Padua, región del Véneto (NE Italia)

Sci. Total Environ., 760 (2021), artículo 143329

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[Bangash et al., 2020](#)

M.N. Bangash, J. Patel, D. Parekh

COVID-19 y el hígado: pocos motivos de preocupación

LancetGastroenterol.Hepatol., 5 (6) (2020), p. 529

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[Behrendt et al.,](#)

[2016](#)

R. Behrendt, P. White, J. Oferta

Avances en la síntesis de péptidos en fase sólida fmoc

J. Pept. Sci., 22 (1) (2016), pp. 4-27

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

[Bisazza,](#)

[1993](#)

A. Bisazza

Competencia masculina, elección de pareja femenina y dimorfismo de tamaño sexual en peces poeciliidas

Marzo Freshw. Comportarse. Physiol., 23 (1-4) (1993), págs. 257-286

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

[Bolo](#)
[gnesi](#)

[y](#)

[Haya](#)

[shi,](#)

[2011](#)

C. Bolognesi, M. Hayashi

Ensayo de micronúcleos en animales acuáticos

Mutagénesis, 26 (1) (2011), pp. 205-213

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

La patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 está relacionada con el estrés oxidativo como respuesta a la agresión

Med. Hipótesis, 143 (2020), Artículo 110102, [10.1016/j.mehy.2020.110102](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102)

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

Centro Internacional de Agricultura y Biociencias (CABI)

Compendio de especies invasoras – *Poecilia reticulata* (guppy)

Disponible en:

<https://www.cabi.org/isc/datasheet/68208#todistribution>, consultado el 30 de junio de 2021

[Google Académico](#)

K.R. Carrasco, K.L. Tilbury, M.S. Myers

Evaluación de la prueba de micronúcleos de piscina como indicador biológico in situ de los efectos de los contaminantes químicos

Enlatar. J. Pescado. Aquat. Sci., 47 (11) (1990), págs. 2123-2136

[Ver PDF](#)

[Becario CrossRefGoogle Charlie-Silva et al., 2021](#)

I. Charlie-Silva, A.P. Araújo, A.T. Guimarães, F.P. Veras, H.L. Braz, L.G. de Pontes, G. Malafaia, ...

Conocimientos toxicológicos de fragmentos de espigas SARS-CoV-2 por el medio ambiente de exposición: ¿una amenaza para la salud acuática?

J. Peligro. Mater., 419 (2021), artículo 126463

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Collins, 2004](#)

A.R. Collins

El ensayo del cometa para el daño y la reparación del ADN

Mol. Biotechnol., 26 (3) (2004), págs. 249-261

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar Costa, 2021](#)

P.M. Costa

Aspectos actuales del daño y la reparación del ADN en ecotoxicología: una mini-revisión

Ecotoxicología (2021), pp. 1-11

[Google Académico De-Campos-Junior et al., 2020](#)

V.P. De-Campos-Junior, L.P. Lorente, A.Y. Sambe, T.H. Moyses, M. Proença, D.F. da Silva

Aplicabilidad del testículo de micronúcleo (MN) en áreas de salud: ¿qué sabemos?

Braz.Appl.Sci.Rev., 4 (5) (2020), págs. 3078-3090

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar Delgado-Roche y Mesta, 2020](#)

L. Delgado-Roche, F. Mesta

El estrés oxidativo como actor clave en la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV)

Arco. Med. Res., 51 (5) (2020), pp. 384-387, [10.1016/j.arcmed.2020.04.019](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019)

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[De-Lima Faria et al., 2021](#)

J.M. De-Lima Faria, L.N. Guimarães, V.C. da Silva, E.C. de Oliveira Lima, S.M.T. de Sabóia-Morais

Tendencia de recuperación a la coexposición de nanopartículas de óxido de hierro (γ -Fe₂O₃) y glifosato en el tejido hepático del pez *Poecilia reticulata*

Quimiosfera, 130993 (2021)

[Google Académico Del Maestro y McDonald, 1985](#)

R.F. Del Maestro, W. McDonald

Enzimas oxidativas en homogeneizados tisulares

R.A. Greenwald (Ed.), Handbook of Methods for Oxygen Radical Research, CRC Press, Boca Raton, Fla (1985), págs. 291-296

[Google Académico Delahay et al., 2021](#)

R.J. Delahay, J. de la Fuente, G.C. Smith, K. Sharun, E.L. Snary, L.F. Girón, C. Gortazar, ...

Evaluación de los riesgos del SARS-CoV-2 en la fauna silvestre

One Health Outlook, 3 (1) (2021), págs. 1-14

[Google Académico De-Souza-Trigueiro et al., 2021](#)

N.S. De-Souza-Trigueiro, B.B. Gonçalves, F.C. Dias, E.C. de Oliveira Lima, T.L. Rocha, S.M.T. Sabóia-Morais

La coexposición de nanopartículas de óxido de hierro y herbicida a base de glifosato induce daño en el ADN y efectos mutagénicos en el guppy (*Poecilia reticulata*)

Medio ambiente. Toxicol. Farmacol., 81 (2021), artículo 103521

[Google Académico Ding et al., 2021](#)

Z. Ding, H. Qian, B. Xu, Y. Huang, T. Miao, H.L. Yen, Y. Li, ...

Los inodoros dominan la detección ambiental del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo en un hospital

Sci. Total Environ., 753 (2021), artículo 141710

[Artículo Descargar PDF Ver registro en Scopus Google Scholar](#) El-Garawani, E.A. Khallaf, R.G. Elgendy, G.A. Mersal, H.R. El-Seedi

El papel de la exposición combinada al ácido ascórbico sobre el estrés oxidativo inducido por imidacloprid y la genotoxicidad en la tilapia del Nilo

Sci. Rep., 11 (1) (2021), págs. 1-12

[Google Académico Erickson y McKim, 1990](#)

R.J. Erickson, J.M. McKim

Un modelo para el intercambio de productos químicos orgánicos en las branquias de los peces: limitaciones de flujo y difusión

Aquat. Toxicol., 18 (4) (1990), págs. 175-197

[Artículo Descargar PDF Ver registro en Scopus Google Scholar Estrela et al., 2021](#)

F.N. Estrela, A.T.B. Guimarães, F.G. Silva, T.M. da Luz, A.M. Silva, P.S. Pereira, G. Malafaia

Efectos de los nanoplásticos de poliestireno en *Ctenopharyngodon idella* (carpa de hierba) después de la exposición individual y combinada con nanopartículas de óxido de zinc

J. Peligro. Mater., 403 (2021), artículo 123879

[Artículo Descargar PDF Ver registro en Scopus Google Scholar Giacobbo et al., 2021](#)

A. Giacobbo, M.A.S. Rodrigues, J.Z. Ferreira, A.M. Bernardes, M.N. de Pinho
Una revisión crítica sobre la infectividad del SARS-CoV-2 en el agua y las aguas residuales. ¿Qué sabemos?

Sci. Total Environ., 145721 (2021)

[Google Académico Gonçalves et al., 2021](#)

J. Gonçalves, T. Koritnik, V. Mioč, M. Trkov, M. Bolješič, N. Berginc, M. Paragi,

...

Detección de ARN del SARS-CoV-2 en aguas residuales hospitalarias de un área de baja prevalencia de la enfermedad COVID-19

Sci. Total Environ., 755 (2021), artículo 143226

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Gormley et al., 2020](#)

M. Gormley, T.J. Aspray, D.A. Kelly

COVID-19: mitigación de la transmisión a través de sistemas de plomería de aguas residuales

Lancet Glob. Salud, 8 (5) (2020), artículo e643

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Guerrero-Latorre et al., 2020](#)

L. Guerrero-Latorre, I. Ballesteros, I. Villacrés-Granda, M.G. Granda, B. Freire-Paspuel, B. Ríos-Touma

SARS-CoV-2 en el agua de los ríos: implicaciones en los países con bajo nivel de saneamiento

Sci. Total Environ., 743 (2020), artículo 140832

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Guimarães et al., 2021](#)

A.T.B. Guimarães, F.N. Estrela, P.S. Pereira, J.E. de Andrade Vieira, A.S. de Lima Rodrigues, F.G. Silva, G. Malafaia

Toxicidad de los nanoplasticos de poliestireno en juveniles de Ctenopharyngodon idella: una perspectiva genotóxica, mutagénica y citotóxica

Sci. Total Environ., 752 (2021), artículo 141937

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Guy y Fields, 1997](#)

C.A. Guy, G.B. Campos

[5] Escisión y desprotección de ácido trifluoroacético de péptidos unidos a resina tras la síntesis por química Fmoc

Métodos Enzymol., 289 (1997), pp. 67-83

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Harrison et al., 2020](#)

A.G. Harrison, T. Lin, P. Wang

Mecanismos de transmisión y patogénesis del SARS-CoV-2

Trends Immunol., 41 (12) (2020), pp. 1100-1110, [10.1016/j.it.2020.10.004](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar Hathout et al., 2021](#)

H.M. Hathout, H.M. Sobhy, S. Abou-Ghanima, I.M. El-Garawani

Papel mejorador del ácido ascórbico sobre el estrés oxidativo y la genotoxicidad inducida por el acetamiprid en la tilapia del Nilo (Oreochromis niloticus)

Medio ambiente. Sci. Contaminar. Res. (2021), pp. 1-13

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar Hayton y Barron, 1990](#)

W.L. Hayton, M.G. Barron

Barreras limitantes de la velocidad para la absorción xenobiótica por la branquia

Environ.Toxicol.Chem., 9 (2) (1990), págs. 151-157

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar Higgins et al., 1996](#)

D.G. Higgins, J.D. Thompson, T.J. Gibson

[22] Uso de CLUSTAL para alineaciones de secuencias múltiples

Métodos en Enzimología, Vol. 266, Academic Press (1996), págs. 383-402

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Ighodaro y Akinloye, 2018](#)

O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye

Antioxidantes de defensa de primera línea:superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX): su papel fundamental en toda la red de defensa antioxidante

Alex.J.Med., 54 (4) (2018), pp. 287-293

[ArtículoDescargar PDFCrossRefView Record en ScopusGoogle Scholar Issac et al., 2021](#)

P.K. Issac, A. Guru, M. Velayutham, R. Pachaiappan, M.V. Arasu, N.A. Al-Dhabi, J. Arockiaraj, ...

Estrés oxidativo inducido antioxidante y neurotoxicidad demostrada in vivo embrión o modelo larvario de pez cebra y su normalización debido a la morin mostrando implicaciones terapéuticas

Life Sci., 283 (2021), artículo 119864

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Kaur et al., 2021](#)

G. Kaur, P. Sharma, S. Rathee, H.P. Singh, D.R. Batish, R.K. Kohli

El pretratamiento con ácido salicílico modula el daño al ADN inducido por Pb 2+ Frente al estrés oxidativo en las raíces de Allium cepa

Medio ambiente. Sci. Contaminar. Res. (2021), pp. 1-12

[Ver PDF](#)

[Becario CrossRefGoogle Kienzler et al., 2013](#)

A. Kienzler, S. Bony, A. Devaux

Actividad de reparación del ADN en peces e interés en ecotoxicología: una revisión

Aquat. Toxicol., 134 (2013), pp. 47-56

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Klaassen et al., 2019](#)

N. Klaassen, V. Spicer, O.V. Krokhin

Estándar de retención universal para separaciones de péptidos utilizando varios modos de cromatografía líquida de alto rendimiento

J. Cromatograma. A, 1588 (2019), págs. 163-168

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar Knoll et al., 2021](#)

R. Knoll, J.L. Schultze, J. Schulte-Schrepping

Monocitos y macrófagos en COVID-19

Frente. Immunol., 2952 (2021)

[Google Académico](#) Mahlkecht, D.A.P. Reyes, E. Ramos, L.M. Reyes, M.M. Álvarez

La presencia de ARN del SARS-CoV-2 en diferentes ambientes de agua dulce en entornos urbanos determinados por RT-qPCR: implicaciones para la seguridad del agua

Sci. Total Environ., 784 (2021), artículo 147183

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

[Maital y Barzani, 2020](#)

S. Maital, E. Barzani

El impacto económico global de COVID-19: un resumen de la investigación

Instituto Samuel Neaman para la Investigación de Políticas Nacionales, 2020 (2020), pp. 1-12

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

G. Malafaia, M.A.I. Ahmed, S.S. de Souza, F.N.E. Rezende, Í.N. Freitas, T.M. da Luz, ..., A.P. da Costa Araújo

Impacto toxicológico del SARS-COV-2 en la salud del pez neotropical, *Poecilia reticulata*

Aquat. Toxicol., 245 (2022), artículo 106104,

[10.1016/j.aquatox.2022.106104](#)

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

S. Mehra, P. Chadha

Toxicidad inducida por naftaleno-2-sulfonato en células sanguíneas de peces de agua dulce *Channa punctatus* utilizando ensayo de cometa, ensayo de micronúcleos y enfoque ATIR-FTIR

Chemosphere, 265 (2021), artículo 129147

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

S. Meidaninikjeh, N. Sabouni, H.Z. Marzouni, S. Bengar, A. Khalili, R. Jafari

Monocitos y macrófagos en COVID-19: amigos y enemigos

Vida Sci., 119010 (2021)

[Google Académico](#)

J.M. Mendonça-Gomes, I. Charlie-Silva, A.T.B. Guimarães, F.N. Estrela, M.F. Calmon, R.N. Miceli, G. Malafaia, ...

Arrojando luz sobre la toxicidad de los péptidos del SARS-CoV-2 en la biota acuática: un estudio con larvas de mosquitos neotropicales (Diptera: Culicidae)

Medio ambiente. Pollut., 289 (2021), artículo 117818

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

E.A. Meyerowitz, A. Richterman, R.T. Gandhi, P.E. Sax

Transmisión del SARS-CoV-2: una revisión de los factores virales, del huésped y ambientales

Ann. Interno. Med., 174 (1) (2020), págs. 69-79

[Google Académico](#)

D.M. Moss, P. Curley, H. Kinvig, C. Hoskins, A. Owen

Los desafíos biológicos y las oportunidades farmacológicas de la administración de nanomedicina administrada por vía oral

Experto Rev.Gastroenterol. Hepatol., 12 (3) (2018), pp. 223-236

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

M.P. Ntyonga-Pono

Infección por COVID-19 y estrés oxidativo: ¿un enfoque poco explorado para la prevención y el tratamiento?

Cacerola. Afr. Med J., 35 (Suppl 2) (2020), p. 12

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

F.S.M. Pais, P.D.C. Ruy, G. Oliveira, R.S. Coimbra

Evaluación de la eficiencia de los programas de alineación de secuencias múltiples

Algoritmos Mol. Biol., 9 (1) (2014), pp. 1-8

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

U.N. Patel, U.D. Patel, A.V. Khadayata, R.K. Vaja, H.B. Patel, C.M. Modi
Evaluación de la neurotoxicidad después de la exposición única y conjunta de cadmio y mercurio en peces cebrá adultos: alteraciones del comportamiento, estrés oxidativo, expresión génica y deterioro histológico en el cerebro

Agua Aire Suelo Contamina., 232 (8) (2021), pp. 1-18

[Google Académico](#)

D. Paul, P. Kolar, S.G. Hall

Una revisión del impacto de los factores ambientales en el destino y transporte de coronavirus en ambientes acuáticos

npj CleanWater, 4 (1) (2021), pp. 1-13

[Ver PDF](#)

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

F.A. Pavan, C.G. Samojeden, C.F. Rutkoski, A. Folador, S.P. Da Fré, C. Müller, M.T. Hartmann, ...

Efectos morfológicos, conductuales y genotóxicos del glifosato y la mezcla 2, 4-D en renacuajos de dos especies nativas de anfibios sudamericanos

Medio ambiente. Toxicol. Farmacol., 85 (2021), artículo 103637

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

L. Raibaut, O. El Mahdi, O. Melnyk

Síntesis química de proteínas en fase sólida

L. Liu (Ed.), Ligación de proteínas y síntesis total II. Temas en química actual, 363, Springer, Cham (2014), [10.1007/128_2014_609](#)

[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

B. Rangasamy, G. Malafaia, R. Maheswaran
Evaluación de la respuesta antioxidante y la actividad de la Na⁺-K⁺-ATPasa en peces cebra expuestos a microplásticos de polietileno: arrojando luz sobre una adaptación fisiológica
J. Peligro. Mater., 127789 (2022)
[Google Académico](#)

H. Ren, C. Ma, H. Peng, B. Zhang, L. Zhou, Y. Su, H. Huang, ...
Producción de micronúcleos, activación de la respuesta al daño del ADN y señalización cGAS-STING en sincitia inducida por la infección por SARS-CoV-2
Biol. Directo, 16 (1) (2021), pp. 1-10
[Ver PDF](#)
[Becario CrossRefGoogle](#)

E.M. Rhea, A.F. Logsdon, K.M. Hansen, L.M. Williams, M.J. Reed, K.K. Baumann, M.A. Erickson, ...
La proteína S1 del SARS-CoV-2 cruza la barrera hematoencefálica en ratones
NAT. Neurosci., 24 (3) (2021), pp. 368-378
[Ver PDF](#)
[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

S.G. Rimoldi, F. Stefani, A. Gigantiello, S. Polesello, F. Comandatore, D. Mileto, F. Salerno, ...
Presencia e infectividad del virus SARS-CoV-2 en aguas residuales y ríos
Sci. Total Environ., 744 (2020), artículo 140911
[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

D. Ristic-Medic, S. Petrovic, A. Arsic, V. Vucic
Enfermedad hepática y COVID-19: el vínculo con el estrés oxidativo, los antioxidantes y la nutrición
Mundo J. Gastroenterol., 27 (34) (2021), p. 5682
[Ver PDF](#)
[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

H. Rodriguez, A. Delgado, A. Nolasco, D. Saltiel, D.J.S. Gustavo
De los residuos a los recursos. Papeles de agua
Banco Mundial (2020), [10.1596/33436](#)
[Ver PDF](#)
[Google Académico](#)

A. Sachett, M. Gallas-Lopes, Conterato GMM, R. Benvenuti, A.P. Herrmann, A. Piato
Cuantificación de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) optimizada para el tejido cerebral del pez cebra. protocols.io
(2020), [10.17504/protocols.io.bjp8kmrw](#)
[Ver PDF](#)

[Google Académico](#)

S. Sangkham

Una revisión sobre la detección del ARN del SARS-CoV-2 en aguas residuales a la luz del conocimiento actual del proceso de tratamiento para la eliminación de partículas virales

J. Medio Ambiente. Manag., 113563 (2021)

[Google Académico](#)

S.A. Sarkodie, P.A. Owusu

Evaluación mundial del impacto ambiental, sanitario y económico del nuevo coronavirus (COVID-19)

Medio ambiente. Dev. Sustain., 23 (2021), págs. 5005-5015

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

S. Sharif, A. Ikram, A. Khurshid, M. Salman, N. Mehmood, Y. Arshad, N. Ali, ...

Detección de SAR-CoV-2 en aguas residuales utilizando la red de vigilancia ambiental existente: un posible sistema complementario para el seguimiento de la transmisión de COVID-19

PloS one, 16 (6) (2021), artículo e0249568

[Ver PDF](#)

[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

K.W. Shi, Y.H. Huang, H. Quon, Z.L. Ou-Yang, C. Wang, S.C. Jiang

Cuantificación del riesgo del sistema de drenaje interior en edificios de apartamentos de varias unidades como vía de transmisión del SARS-CoV-2

Sci. Total Environ., 762 (2021), artículo 143056

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

A. Siddique, A. Shahzad, J. Lawler, K.A. Mahmoud, D.S. Lee, N. Ali, K. Rasool,

...

Impactos y desafíos ambientales y energéticos sin precedentes de la pandemia de COVID-19

Medio ambiente. Res., 193 (2021), artículo 110443

[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

A.K. Sinha

Ensayo colorimétrico de catalasa

Anal. Biochem., 47 (2) (1972), págs. 389-394

[ArtículoDescargar PDFGoogle Scholar](#)

S. Suhail, J. Zajac, C. Fossum, H. Lowater, C. McCracken, N. Severson, ..., S. Bhattacharyya

Papel del estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV (SARS) y SARS-CoV-2 (COVID-19): una revisión

Proteína J. (2020), pp. 1-13

[Ver registro en ScopusGoogle Scholar](#)

A. Sumner, C. Hoy, E. Ortiz-Juárez
Estimaciones del impacto de la COVID-19 en la pobreza mundial (n.º 2020/43). Documento de trabajo WIDER
(2020)
[Google Académico](#)

S. Sun, J. Han
Defecación al aire libre y baños en cuclillas, un riesgo pasado por alto de transmisión fecal de COVID-19 y otros patógenos en comunidades en desarrollo
Medio ambiente. Chem. Lett., 19 (2) (2021), págs. 787-795
[Ver PDF](#)
[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

X. Sun, C. Acquah, R.E. Aluko, C.C. Udenigwe
Considerar la matriz alimentaria y los efectos gastrointestinales en la mejora de la absorción y biodisponibilidad de péptidos bioactivos
J. Funct. Alimentos, 64 (2020), artículo 103680
[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

K. Tan, B. Zhang, H. Ma, S. Li, H. Zheng
Respuestas al estrés oxidativo de las vieiras nobles doradas y marrones *Chlamys nobilis* al estrés por frío agudo
FishShellfish Immunol., 95 (2019), pp. 349-356
[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

R. Thurston
Química del agua en las superficies branquiales de los peces y la absorción de xenobióticos
Toxicología de la contaminación acuática: enfoques fisiológicos, moleculares y celulares, 57 (1996), p. 1
[Ver PDF](#)
[Becario CrossRefGoogle](#)

R. Tiwari, K. Dhama, K. Sharun, M. Iqbal Yattoo, Y.S. Malik, R. Singh, A.J. Rodriguez-Morales, ...
COVID-19: animales, vínculos veterinarios y zoonóticos
Veterinario. Q., 40 (1) (2020), págs. 169-182
[Ver PDF](#)
[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

J.D. Tucker, R.J. Preston
Aberraciones cromosómicas, micronúcleos, aneuploidías, intercambios de cromátidas hermanas y evaluación del riesgo de cáncer
Mutat.Res./Rev.Genet.Toxicol., 365 (1-3) (1996), págs. 147-159
[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

M. Usman, M. Farooq, I. Anastopoulos
Exposición al SARS-CoV-2 en aguas residuales en aerosol: descarga de inodoros, tratamiento de aguas residuales e irrigación por aspersión
Agua, 13 (4) (2021), p. 436
[Ver PDF](#)
[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

J. Victor, J. Deutsch, A. Whitaker, E.N. Lamkin, A. March, P. Zhou, N. Chatterjee, ...
El SARS-CoV-2 desencadena la respuesta al daño del ADN en las células Vero E6
Bioquímica. Biophys. Res. Commun., 579 (2021), págs. 141-145
[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

A. Viladrich
El estigma sinfóbico se vuelve viral: abordar el impacto social de COVID-19 en un mundo globalizado
AM. J. Salud Pública, 111 (5) (2021), págs. 876-880
[Ver PDF](#)
[Registro CrossRefView en ScopusGoogle Scholar](#)

V. Vo, R.L. Tillett, C.L. Chang, D. Gerrity, W.Q. Betancourt, E.C. Oh
Detección de variantes del SARS-CoV-2 en un dormitorio universitario utilizando herramientas genómicas de aguas residuales
Sci. Total Alrededores, 149930 (2022)
[Google Académico](#)

S. Westhaus, F.A. Weber, S. Schiwy, V. Linnemann, M. Brinkmann, M. Widera, S. Ciesek, ...
Detección del SARS-CoV-2 en aguas residuales crudas y tratadas en Alemania: idoneidad para la vigilancia de la COVID-19 y posibles riesgos de transmisión
Sci. Total Environ., 751 (2021), artículo 141750
[ArtículoDescargar PDFVer registro en ScopusGoogle Scholar](#)

[l\(OMS\), s.f.](#)

Organización Mundial de la Salud (OMS)
Panel de control de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19)
Disponible en
<https://covid19.who.int/>, consultado el 1 de octubre de 2022
[Google Académico](#)

F. Wu, A. Xiao, J. Zhang, K. Moniz, N. Endo, F. Armas, E.J. Alm, ...
Las concentraciones de ARN del SARS-CoV-2 en aguas residuales presagian la dinámica y la presentación clínica de nuevos casos de COVID-19
Sci. Total Environ., 150121 (2022)
[Google Académico](#)

Q. Xu, H. Hong, J. Wu, X. Yan

Biodisponibilidad de péptidos bioactivos derivados de proteínas alimentarias a través de la membrana epitelial intestinal: una revisión

Tendencias Food Sci. Technol., 86 (2019), pp. 399-411

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

S.O. Yaman, A. Ayhanci

Peroxidación lipídica, IntechOpen (2021), pp. 1-11,

[10.5772/intechopen.95802](#)

[Ver PDF](#)

[Ver registro en Scopus](#)[Google Scholar](#)

Citado por (4)

- [Exposición a corto plazo de las larvas de mosca de mayo \(Cloeon dipterum, Ephemeroptera: Baetidae\) a péptidos derivados del SARS-CoV-2 y otros contaminantes emergentes: una nueva amenaza para los ambientes acuáticos](#)
2022, Ciencia del Medio Ambiente Total
[Mostrar resumen](#)
- [Arrojando luz sobre la toxicidad del péptido derivado del SARS-CoV-2 en organismos COVID-19 no objetivo: un estudio con ratones endogámicos y endogámicos](#)
2022, Neurotoxicología
[Mostrar resumen](#)
- [Exposición a corto plazo de las larvas de mosca de mayo \(Cloeon Dipterum, Ephemeroptera: Baetidae\) a péptidos derivados del Sars-Cov-2 y otros contaminantes emergentes: una nueva amenaza para los ambientes acuáticos](#)
2022, SSRN
- [El efecto de la inflamación y el estrés oxidativo sobre el daño al ADN en pacientes con COVID-19](#)
2022, ResearchSquare

[Ver resumen](#)

© 2022 Elsevier B.V. Todos los derechos reservados.