

Perspectiva evolutiva de la pandèmia

JULI PERETÓ¹

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular
de la Universitat de València. Institut de Biologia Integrativa
de Sistemes I2SysBio (UV-CSIC)

El divendres 10 de gener de 2020 Yong-Zhen Zhang, de la Universitat Fudan en Xangai, feia accessible a les bases de dades públiques la primera seqüència genòmica completa del coronavirus causant de la pandèmia de COVID-19, SARS-CoV-2. El dissabte 11 de gener de 2020, Sarah Gilbert i el seus col·laboradors a la Universitat d'Oxford feien ús d'aquesta informació per iniciar el disseny d'una vacuna. Poc més d'un any després moltes persones són immunitzades arreu del planeta amb una diversitat de vacunes efectives contra SARS-CoV-2. Sabem que, com més població vacunada, hi haurà menys individus susceptibles i menys oportunitats per al patògen per propagar-se. Però, alhora, múltiples preguntes apressen, com ara: les vacunes seran efectives contra les diverses variants emergents del coronavirus? Una qüestió entre moltes que fa evident que la pandèmia de COVID-19 ens posa, cara a cara, davant un inexorable fet evolutiu.

Els virus han coexistit amb la vida cel·lular des dels inicis de l'evolució i, molt probablement, són una conseqüència inevitable del mateix procés evolutiu. Tan aviat com s'establiren les primeres comunitats cel·lulars amb capacitat de reproduir-se i transmetre, generació rere generació, les instruccions genètiques, emergirien els paràsits. Els virus constitueixen un univers d'entitats evolutives amb capacitat d'entrar a les cèl·lules, parasitar la seva maquinària metabòlica i fer còpies de si mateixes. Es coneixen virus d'arqueus, bacteris o eucariotes i constitueixen una diversitat fabulosa (la virosfera o el viroma) encara poc explorada.

Durant l'evolució de la vida els virus han tingut un paper crucial en l'intercanvi genètic entre llinatges, com testifiquen les seves emprems encastades en els genomes cel·lulars. El genoma humà conté tres vegades més de seqüències d'origen víric

1. A/e: juli.pereto@uv.es.

que de gens humans. No obstant això, els virus desperten el nostre interès sobretot pel seu caràcter patològic, que pot arribar a ser devastador. Com digueren eloqüentment Jean i Peter Medawar, els virus són males notícies embolicades amb proteïnes: per a nosaltres, és clar, no per al drama evolutiu en general.

Si hi ha alguna cosa que tenen en comú els virus és una extraordinària capacitat de mutar. Tots els éssers vivents muten, i aquesta propietat és consubstancial al fet evolutiu: la diversitat genètica heretable és la matèria primera de la selecció natural. Els virus acumulen canvis genètics a gran velocitat, de vegades movent-se a la vora de la seua extinció. Aquesta ràpida generació de diversitat permet una remarcable capacitat d'adaptació dels virus als diversos hostes i ambients. El ritme d'acumulació de mutacions, no obstant, no és igual en tots els virus. De virus hi ha de diverses classes, depenent de la composició química (RNA o DNA) o de l'estructura (cadena simple o doble) del genoma, o de si passen per una fase de transcripció inversa (els anomenats retrovirus).

Tot i la diversitat que exhibeixen, col·lectivament els virus tenen les taxes de mutació més elevades de la biosfera, dins del rang d'entre 10^{-8} a 10^{-4} substitucions de nucleòtids per infecció cel·lular (s/n/c). Tret d'alguna excepció, els virus d'RNA mostren les taxes de mutació més elevades (10^{-6} a 10^{-4} s/n/c), atès que els enzims que repliquen el genoma no tenen capacitat de correcció d'errors i, per tant, en cada cicle replicatiu s'hi introdueixen moltes errades genètiques. L'excepció són els coronavirus, portadors d'una activitat correctora d'errors, que introdueixen menys mutacions per cicle replicatiu que la resta dels virus d'RNA.

El virus SARS-CoV-2 està constituït per esferes d'uns 100 nm, fetes d'un embolcall lipídic i proteïnes, l'interior de les quals alberga un genoma d'RNA de cadena senzilla d'unes 30 kb amb capacitat de codificació per a 24-27 proteïnes. Es tracta del setè membre de la família *Coronaviridae* que infecta els humans. Amb una taxa de mutació estimada en 10^{-6} s/n/c, el SARS-CoV-2, per comparació amb virus molt semblants amb una estimació de 10^3 cicles replicatius per any, podria fixar 10^{-3} canvis per posició per any, que ens serveix com a mesura de la dinàmica de canvi al llarg de les generacions. Per comparació, en primats aquesta taxa pot ser un milió de vegades menor. Amb aquests paràmetres evolutius, encara aproximats per manca d'un estudi precís, podem estimar que cada dia, en algun lloc del planeta, durant els seus cicles infectius el SARS-CoV-2 registra mutacions en totes i cadascuna de les posicions del seu genoma. La fixació o no de les mutacions en noves variants dependrà d'altres factors com l'epistasi (és a dir, quan les mutacions en diferents punts del genoma són interdependents) o els colls d'ampolla de les poblacions virals durant la transmissió i el cicle infectiu.

El que resulta evident, doncs, és que els virus són els grans exploradors de la diversitat genètica. D'acord amb les idees poblacionals introduïdes per Manfred Eigen, els virus trepitgen les fronteres de la màxima diversitat, sense caure en la

catàstrofe d'error i l'extinció. Caminant per aquest fil de màxima variabilitat, els virus evolucionen davant dels nostres ulls, «aprenen» a saltar d'una espècie a una altra, eludeixen el sistema immunitari o adquireixen resistència als medicaments antivirals. Tota una exhibició de l'esplendor de la selecció natural darwiniana.

Molts virus que afecten els humans són parents propers d'altres que infecten espècies animals silvestres o domèstiques. Per al salt entre hostes diferents, ha de coincidir que el virus fixe mutacions que li permeten reconèixer les cèl·lules d'una altra espècie, però, òbviament, que hi haja també un contacte físic entre individus de les diferents espècies. En el cas dels humans, es parla de zoonosi quan es produeix el salt des d'un hoste animal, fet que dona lloc a l'emergència d'una nova malaltia humana. Aquesta malaltia emergent pot adquirir proporcions epidèmiques si el virus també assolix una bona transmissió entre humans, com ha estat el cas en el SARS-CoV-2.

La relació evolutiva entre paràsits i hostes és bidireccional, i per això també podem trobar petjades de la interacció amb els patògens en els genomes dels hostes: el genoma humà conté molts rastres d'antigues infeccions. Un estudi recent ha trobat en genomes humans d'Àsia oriental indicis d'infeccions amb coronavirus (o virus molt semblants) de fa més de 25.000 anys. Una hipòtesi ben establerta és que les zoonosis, víriques o bacterianes, són una part integral de la nostra història biològica, com un dels preus que hauríem pagat durant el procés de domesticació i convivència estreta amb animals no humans des del Neolític. L'augment demogràfic i de la complexitat de les interaccions en les societats urbanes, així com l'increment de la mobilitat, farien que moltes infeccions que en el passat serien locals o endèmiques ara esdevinguin epidèmiques o pandèmiques.

PER QUÈ ENS ÉS ESSENCIAL EL PENSAMENT FILOGENÈTIC?

Reconèixer la seva natura evolutiva és l'única manera racional de pensar els virus. Ignorar el fet evolutiu seria catastròfic per a qualsevol estratègia terapèutica o preventiva. Per això, resulta imprescindible enfocar els virus sota la lent de l'evolució, analitzar l'acció de la selecció —exercida amb una força extraordinària pels anticossos o les vacunes— i explorar la seva exorbitant capacitat adaptativa. La comprensió de l'emergència dels nous virus requereix la integració de la visió evolutiva amb la perspectiva ecològica.

La distribució de les mutacions no és homogènia al llarg del genoma del virus, per l'efecte de la selecció natural o altres mecanismes com la deriva o la recombinació. Desxifrar aquesta distribució no homogènia ens permet llegir la història evolutiva dels genomes i així fer hipòtesis sobre la relació entre descendents i avantpassats, hipòtesis que anomenem arbres filogenètics. L'abast del pensament filogenètic és múltiple. Sense ànim de ser exhaustius, enumerem a continuació

algunes de les aplicacions més notables de la lectura dels genomes vírics com el que són, veritables documents històrics.

Des del punt de vista de la prospectiva i la salut pública, la filogenètica ens permet estudiar l'origen dels brots epidèmics i la seva expansió geogràfica mitjançant la seqüenciació massiva de com més mostres víriques millor. D'una banda, ens cal investigar la diversitat viral en hostes des d'on potencialment es poden produir les zoonosis. En el cas dels coronavirus, fa anys que sabem que els ratpenats són uns grans reservoris, unes immenses cocteleres de diversitat genètica viral. No tenim encara prou informació sobre la diversitat natural dels coronavirus per establir amb fiabilitat des de quin animal s'ha produït el salt als humans. És cert que, dels virus coneguts, els més semblants al SARS-CoV-2 es troben en ratpenats i en pangolins, però és força probable que el pas als humans es produís des d'un hoste encara no identificat. Es necessiten més esforços en la investigació dels virus, dels seus hostes no humans i de les condicions socioeconòmiques i ecològiques de la nostra convivència amb ells per tenir una cartografia més precisa de les futures zoonosis. Ens calen canvis en els estils de vida, en les nostres escales de valors, en les pràctiques econòmiques i culturals i en la manera amb la qual ens relacionem i gestionem els hàbitats i els contactes amb aquestes espècies. La humanitat de l'Antropocè afronta reptes fabulosos, com la crisi climàtica o l'emergència de noves malalties que, embarcades en avions, es globalitzen ràpidament.

L'epidemiologia genòmica, en un esforç internacional concertat sense precedents, se'ns presenta com una eina fonamental de prevenció i monitoratge de les epidèmies. Els Estats Units ja han anunciat una inversió extraordinària de 1.700 milions de dòlars per renovar i reforçar la seva xarxa d'anàlisi de genomes de patògens. Al llarg de l'any de la pandèmia de COVID-19 s'ha fet un seguiment mundial de la variació genètica del virus, dels brots locals i de la mobilitat geogràfica, així com de l'emergència en directe de noves variants i la seva expansió pels diferents continents. Saber-les detectar amb fiabilitat és el primer pas abans de descobrir si ens han de preocupar o no les seves característiques fenotípiques: si ens infecten més ràpid, si s'escapen de les defenses immunitàries, les vacunes o els antivírics, o si ens agreugen els quadres clínics. Les tecnologies de seqüenciació ràpida, la bioinformàtica i la gestió de les bases de dades públiques compartides per internet són eines del segle XXI imprescindibles contra les malalties infeccioses. El pensament filogenètic i en xarxa s'ha d'incorporar a tota política de salut pública que aspiri a ser eficaç contra la propagació i l'adaptació dels patògens.

La biologia estructural i la perspectiva evolutiva es combinen per entendre els mecanismes de resistència o escapament associats a mutacions en posicions concretes de les estructures del virus. Una de les peces clau en el cicle d'infecció del coronavirus és la proteïna S (de l'anglès *spike*) que interacciona amb la proteïna humana ACE2 (enzim convertidor d'angiotensina), iniciant el procés invasiu de la

cèl·lula hoste i que, a més, representa una de les zones principals de reconeixement d'anticossos. Molts estudis evolutius i estructurals s'adrecen a la proteïna S i s'han identificat canvis concrets, mutacions o delecions, en variants amb una possible afectació de la transmissibilitat, l'eficàcia vacunal o la virulència.

Des de la perspectiva clínica, ara per ara, les teràpies combinades són les estratègies més efectives per tractar malalties cròniques causades per virus. Aquesta és una conseqüència directa de l'enorme variabilitat genètica dels virus i la seua ràpida exploració de formes resistents als medicaments. L'estratègia d'atacar el virus per diversos flancs ha estat un èxit en alguns casos especialment recalcitrants i evolutivament dinàmics, com el del virus de la immunodeficiència humana. L'objectiu és reduir la probabilitat que el virus pugui «descobrir» simultàniament vies d'escapament a més d'una pressió selectiva.

En resum, podem i devem observar l'evolució dels virus a diferents escales: a escala global i local, mitjançant una epidemiologia genòmica de caràcter internacional, però també a escala dels individus infectats. Els virus muten i evolucionen tan ràpidament que durant el procés de la malaltia, especialment en pacients on es pot fer crònica la infecció, n'observem les variacions i l'acció de la selecció natural a través del sistema immunitari o l'acció farmacològica. A totes les escales —global, local i individual— és evident que la vigilància filogenètica en directe esdevé crucial. Però aquesta vigilància ha de superar encara el gran repte de l'equitat: la desigualtat entre països a l'hora de fer un seguiment genòmic de la pandèmia. La plataforma Nextstrain (<https://nextstrain.org>) subministra unes eines d'emmagatzematge, visualització i anàlisi molt potents, que ens permeten fer un seguiment precís de la pandèmia. Alguns països rics han subministrat un gran nombre de seqüències genòmiques. Per exemple, el 20 d'abril de 2021, quan el total de seqüències genòmiques dipositades i accessibles superava el milió, els Estats Units havien compartit 303.359 genomes i el Regne Unit 379.510. Tanmateix, no teníem ni un sol genoma de SARS-CoV-2 de Tanzània i països amb brots importants, com el Salvador (67.851 casos, però només 6 seqüències) i el Líban (513.006 casos, 49 seqüències), es queden encara molt enrere.

Com en l'abast limitat de la vacunació en zones extenses del planeta, hem de ser conscients de la manca d'equitat, que ens enfrontem a un problema mundial que demana solucions globals i que som davant d'un repte fabulós com a espècie: en una pandèmia, o els avenços científics i mèdics són patrimoni de la humanitat o aquesta crisi sanitària —i totes les que vindran— es tancarà en fals.

BIBLIOGRAFIA

BRIONES, C.; PERETÓ, J. (2020). «El origen del coronavirus SARS-CoV-2, a la luz de la evolución». *The Conversation* (21 abril) [en línia]: <<https://theconversa->

- tion.com/el-origen-del-coronavirus-sars-cov-2-a-la-luz-de-la-evolucion-136897>
- DOMINGO, E. (2010). «Mechanisms of viral emergence». *Vet Res* 41(6), p. 38.
- HARVEY, W. T., *et al.* (2021). «SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape». *Nat Rev Microbiol* [en línia]: <<https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>>
- KEMP, S. A., *et al.* (2021). «SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection». *Nature* 592, p. 277-282.
- MACLEAN, O. A., *et al.* (2021). «Natural selection in the evolution of SARS-CoV-2 in bats created a generalist virus and highly capable human pathogen». *PLoS biology* 19(3): e3001115.
- MARTIN, M. A., *et al.* (2021). «Insights from SARS-CoV-2 sequences». *Science* 371 (6528), p. 466-467.
- MAXMEN, A. (2021). «One million coronavirus sequences: popular genome site hits mega milestone». *Nature* 593 (7857), p. 21.
- MCCORMICK, K. D., *et al.* (2021). «The emerging plasticity of SARS-CoV-2. The evolution of SARS-CoV-2 poses challenges for vaccines and immunotherapies». *Science* 371, p. 1306-1308.
- PERETÓ, J. (2020). «La COVID-19 i el costat fosc de la promiscuïtat de la vida». *Mètode* 105, p. 6-7.
- PRÉVOST, J.; FINZI, A. (2021). «The great escape? SARS-CoV-2 variants evading neutralizing responses». *Cell Host & Microbe* 29(3), p. 322-324.
- SANJUÁN, R. (2012). «From molecular genetics to phylodynamics: evolutionary relevance of mutation rates across viruses». *PLoS Pathog* 8(5): e1002685.
- SANJUÁN, R.; DOMINGO-CALAP, P. (2016). «Mechanisms of viral mutation». *Cell Mol Life Sci* 73, p. 4433-4448.
- SENDER, R., *et al.* (2021). «The total number and mass of SARS-CoV-2 virions». *Proc Natl Acad Sci* (juny) 118 (25): e2024815118 [en línia]: <<https://www.pnas.org/content/118/25/e2024815118>>
- SNEDDEN, C. E., *et al.* (2021). «SARS-CoV-2: Cross-scale insights from ecology and evolution». *Trends Microbiol* 29, p. 593-605.
- WILLIAMS, T. C.; BURGERS, W. A. (2021). «SARS-CoV-2 evolution and vaccines: cause for concern?» *The Lancet* 9, p. 333-335.
- ZIMMER, C. (2015). *A planet of viruses*. Chicago: University of Chicago Press [*Un planeta de virus*. Trad. A. Lozano. Madrid: Capitán Swing, 2020].