

El virus SARS-CoV-2, agent causal de la COVID-19

JOAN JOFRE¹

Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística
de la Universitat de Barcelona

1. ALGUNES GENERALITATS SOBRE ELS VIRUS

Els virus són acel·lulars i només poden multiplicar-se dins d'una cèl·lula. Malgrat la seva senzillesa mostren una gran diversitat. Afecten tots els grups d'éssers vius, i els més abundants són els virus que infecten bacteris, que anomenem bacteriòfags. En tots els ambients en què s'han estudiat són els éssers més abundants. Com a curiositat, al cos humà, si considerem el contingut intestinal, hi ha més bacteriòfags que cèl·lules humanes. Tots els virus tenen una fase extracel·lular i una d'intracel·lular, totalment diferents.

En la fase extracel·lular són partícules, que s'anomenen virions, amb morfologies, estructures, composició i mides (des de 17 nm els *Circovirus* fins a $0,5 \times 1,5 \mu\text{m}$ els *Pithovirus* que infecten amebes) diverses segon l'espècie de virus. Òbviament, tenen una massa molt petita; en el cas dels coronavirus, al voltant d'un femtogram. En els virions només hi ha un tipus d'àcid nucleic, això sí, de tots els tipus possibles i de grandàries molt variables (des de 1.768 nucleòtids els *Circovirus* fins a 2,5 milions de parells de bases els *Pandoravirus* que infecten amebes) segons l'espècie. Alguns virions no són més que una molècula d'àcid nucleic recobert de proteïnes, mentre que d'altres tenen, a més, un embolcall del tipus membrana bilipídica, semblant a la cel·lular. Fora de les cèl·lules hoste, no es poden multiplicar i no tenen cap tipus de tactisme, però poden sobreviure amb més o menys èxit. La supervivència depèn de la composició, de si es troben formant part d'agregats o de si estan adsorbits a partícules, del medi (aire/aigua) i de les condicions fisicoquímiques del medi, essent gairebé sempre la temperatura i la humitat relativa les més importants entre les naturals i els desinfectants entre els antròpics. Encara que hi ha certes variacions

1. A/e: jjofre@ub.edu.

entre diferents virus pel que fa al nombre/tipus de cèl·lules hoste que poden infectar, en general sol ser petit; el factor més determinant és la presència de receptors a la superfície de la cèl·lula hoste.

La multiplicació, que es dona en la fase intracel·lular, comença amb el reconeixement del receptor a la superfície de la cèl·lula hoste i l'entrada i l'alliberament a l'interior de la cèl·lula, amb diferents estratègies, de l'àcid nucleic, i en algun cas (per exemple, els virus ssARN negatius), d'algun enzim que el virus necessita per iniciar la multiplicació. Transcorre un temps, de durada variable segons el virus, en què aquest com a tal ha desaparegut, de tal manera que ni es poden recuperar virus infecciosos ni es veuen al microscopi electrònic; es troben en la fase dita d'eclipsi. En aquesta fase, el virus, emprant la maquinària cel·lular i alguns enzims o algunes proteïnes pròpies, anomenades proteïnes no estructurals, sintetitza els genomes i proteïnes estructurals suficients per formar nous virions. Quan n'hi ha suficients, en un procés d'autoencaix, comencen a aparèixer nous virions, que després, amb estratègies diverses segons el tipus de virus, són alliberats fora de la cèl·lula. El nombre de virions alliberats per cada cèl·lula infectada s'anomena grandària d'explosió. Tant el període d'eclipsi com la grandària d'explosió són molt variables segons el virus; des de menys de trenta minuts fins a moltes hores, i des d'uns centenar a desenes de milers de virions.

Els virus tenen una gran capacitat de variació genètica, sigui per mutació o per recombinació, i, per tant, evolucionen. El fet que es trobin virus infectant totes les espècies de tots el grups d'éssers vius fa pensar que, des del punt de vista biològic, són favorables per a la vida tal com la coneixem i, per les espècies que infecten, possiblement per al paper que tenen en l'evolució d'aquestes.

2. EL SARS-CoV-2

Alguns virus són altament patogènics per a una determinada espècie, com per exemple els humans. En el cas de l'agent causal de la COVID-19, el SARS-CoV-2, solen aparèixer com a patògens emergents, com a conseqüència d'alguna mutació o algunes mutacions que els permeten infectar cèl·lules d'un nou hoste. La informació disponible fins al moment indicaria que aquest virus té l'origen en ratpenats, passant possiblement per un hoste intermediari sense identificar a hores d'ara. En canvi, en el seu genoma no es troben petges indicatives de manipulació en laboratori.

Filogenèticament, el SARS-CoV-2 cau dins del subgènere *Sarbecovirus*, del gènere *Betacoronavirus*, que és un dels quatre gèneres que pertanyen a la família *Coronaviridae*, que a la vegada pertany a l'ordre *Nidovirals*. Alguns membres de la família poden infectar mamífers, aus i també peixos i rèptils. Set d'ells poden infectar l'home; quatre que causen infeccions respiratòries estacionals lleus, més

el SARS-CoV, el MERS-CoV i el SARS-CoV-2. Guanya pes la hipòtesi que la grip russa de 1889 va ser causada per l'HCoV-OC43, un dels coronavirus causants del refredats estacionals en l'actualitat.

Els virions, o partícules víriques del SARS-CoV-2, tenen forma més o menys esfèrica, amb un diàmetre variable, majoritàriament d'entre 85 i 125 nanòmetres. De la superfície n'emerdeixen unes espícules en forma de bolet que donen en la imatge vista al microscopi electrònic l'aspecte d'una corona, i d'aquí ve el nom de coronavirus. Consten d'una nucleocàpsida rodejada d'un embolcall amb les característiques de les membranes bilipídiques, tal com són les membranes cel·lulars de les quals es deriva. Aquest embolcall marca la seva supervivència a l'aire, l'aigua i les superfícies. Contenen un ARN monocatenari de sentit positiu, és a dir, amb les característiques de l'ARN missatger. Aquest genoma, d'uns 30.000 nucleòtids, és un dels més grans entre els virus ARN, encara que és clarament superat pel d'un nidovirus que infecta planàries, que en té 40.000. El virió conté almenys quatre proteïnes estructurals: la E (proteïna de l'embolcall), la M (proteïna de la membrana), la N (proteïna de la nucleocàpsida) i la S (proteïna de l'espícula). A més, els virus pertanyents al llinatge A tenen ancorada a la membrana una proteïna HE (hemaglutinina esterasa). La glucoproteïna S conté el domini RDB, que reconeix el receptor cel·lular i s'hi uneix, i el domini implicat en la fusió. El segon és fonamental en el procés d'entrada del virus i el primer en el tropisme, és a dir, en les cèl·lules que pot infectar. El SARS-CoV-2 infecta cèl·lules de diverses espècies de mamífers i diferents tipus de cèl·lules del cos humà; aquesta habilitat el fa més complicat de controlar, i més patogènic. Però, d'altra banda, també li permet infectar diferents línies cel·lulars, fet que ha facilitat la recerca bàsica, la cerca d'antivirals i la recerca i la producció de vacunes.

El procés infecció de la cèl·lula s'inicia amb l'acoblament de l'RDB amb el receptor cel·lular, que en el cas del SARS és l'ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme). Hi segueix la fusió amb la membrana cel·lular amb l'ajut de proteases de l'hoste, cosa que permet que el virus entri a la cèl·lula en forma d'endosoma. Immediatament, l'endosoma es desfà i allibera la molècula de ARN+ (ARNm) dins del citoplasma de la cèl·lula. Tot aquest procés inicial duraria un 10 minuts. El genoma del SARS-CoV-2 té 14 pautes obertes de lectura (ORF) i codifica per 27 proteïnes, algunes relacionades amb el procés replicatiu; unes altres són les proteïnes estructurals mencionades en el paràgraf anterior, i unes altres, les anomenades proteïnes accessòries. Aquestes darreres no tenen relació amb la multiplicació, però sembla que estan associades a la patogenicitat. D'entre les proteïnes relacionades amb el procés replicatiu, tenen especial interès com a possibles dianes d'antivirals unes proteases que processen unes poliproteïnes codificades per les dues ORF a l'extrem 5', i l'ARN polimerasa ARN específica. És interessant, també, una exoribonucleasa (exoN) que corregeix errors de còpia de l'ARN,

una funció molt infreqüent en virus ARN. En un procés altament regulat s'acaba sintetitzant una quantitat suficient de genomes i proteïnes estructurals que s'auto-encaixen per donar virions madurs. Aquest procés té lloc dins de l'aparell de Golgi, i les vesícules que contenen els virions es fusionen amb la membrana cel·lular i s'alliberen virions en un procés d'exocitosi. En alguns coronavirus model estudiats, tot aquest procés dura unes deu hores i cada cèl·lula allibera uns 1.000 virions. En aquest procés la cèl·lula hoste mor, essent aquest el primer efecte patològic de la infecció.

Aquest procés de replicació presenta dues característiques que al meu entendre val la pena comentar. En primer lloc, els coronavirus presenten recombinació homòloga, sembla que per un mecanisme conegut amb el nom d'elecció de còpia, en què a mig copiar una molècula hi hauria un salt de l'ARN polimerasa i en copiaria una altra; en cas de coinfecció amb virus diferents es produiria un genoma recombinant. Aquest procés sembla tenir importància en l'aparició de nous virus, com ara en els ratpenats, on conviuen molts virus diferents, però no en l'evolució d'un virus durant una pandèmia. En segon lloc, és el fet que pot corregir errors de còpia amb l'exoN; això disminueix una mica la taxa de mutació, de tal manera que muta menys que altres virus ARN. Per exemple, muta més o menys 1,5 i 2,0 vegades menys que els virus de la grip i l'HIV respectivament.

Aquestes mutacions són les que donen lloc a les variants, per les quals a vegades s'han fet servir termes incorrectes com el de soca. Caldria que, per evitar confusions, organitzacions com l'OMS o el CITV possessin ràpidament una mica d'ordre en aquest tema, tant en la determinació de categories filogenètiques com en les denominacions.

Què cal fer per minimitzar l'aparició i la posterior expansió de nous virus i altres patògens emergents? Al meu entendre, entre altres coses, fer una aproximació One Health que inclouria humans, animals domesticats i vida salvatge, sobretot en certes àrees del planeta que es puguin considerar més perilloses; limitar al màxim possible les transfaunacions i, com que també hi ha pandèmies de vegetals, les transfloracions; i, per descomptat, organitzar i comunicar ràpidament la informació arreu del planeta.