RECULL DE CONFERÈNCIES 2021 / DEBATS DE RECERCA 14: 129-136 (2022)
Societat Andorrana de Ciències, Andorra
DOI: 10.2436/15.8060.30.10 ISBN: 978-99920-61-65-7

VIRUS, PANDÈMIA, DRETS HUMANS: EL PERQUÈ DE TOT PLEGAT

BIOLOGIA DEL VIRUS COVID-19

· 19 de novembre del 2021 a les 7 de la tarda
· Sala d'actes del Centre Cultural La Llacuna, Andorra la Vella

Mariano Monzó i Planella

Catedràtic emèrit d'Anatomia i Embriologia Humana de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona

▲ CURRÍCULUM

• Formació Acadèmica
Llicenciat en Biologia i en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona. Doctorat en Medicina i Cirurgia amb Premi Extraordinari. Màster en Política Acadèmica i Docent. Estades predoctorals a la Universitat Catòlica de Leuven (Bèlgica). Estades postdoctorals al Cancer Center de la Universitat de Davis, Sacramento (Califòrnia).
• Activitat Docent
Professor d'Anatomia i Embriologia Humana en el Grau de Medicina i d'Infermeria. Professor del màster: Diagnòstic i Tractament del Càncer de Pulmó i del màster de Biomedicina. Cap d'estudis de la Facultat de Medicina-UB (2009-2017).
• Activitat Investigadora
Director del grup de recerca d'Oncologia i Embriologia Molecular de la Facultat de Medicina -Campus Clínic de la Universitat de Barcelona
Director de la Càtedra UB-Hospital Clínic del Càncer de Pulmó AstraZeneca.
Autor de 130 articles científics, i d'11 llibres relacionats amb l'oncologia traslacional. 175 presentacions en congressos nacionals i internacionals i participació com a ponent convidat en 75 conferències en el camp de l'oncologia traslacional.
Director de 18 tesis doctorals.
• Societats Científiques
Membre de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.
Membre de la Reial Acadèmia Europea de Doctors.
Membre de diverses Societats Científiques (ASEICA, SEOM, ESMO).

Introducció

Les malalties infeccioses sempre han estat presents en la història de la humanitat. Els humans sempre hem estat i estem exposats als esdeveniments i que paràsits, bacteris i virus puguin causar-nos greus problemes de salut. No obstant, sempre hem mirat de trobar maneres de superar o controlar les contrarietats que ens puguin ocasionar. La història de la medicina ens mostra que les malalties infeccioses han causat grans mortalitats al llarg del temps, i no ha estat fins a l'arribada de les vacunes que hem pogut controlar i, en alguns casos eliminar, els agents causants de les infeccions. En aquest segle XXI ens ha sorgit un nou agent infecciós, el covid-19, un virus de la família dels coronavirus i del qual no teníem cap tipus d'informació. Un virus nou. De totes maneres, la biologia molecular i la medicina varen maniobrar conjuntament per trobar una solució al problema. Aquesta solució havia de ser ràpida i eficaç. Per aconseguir-ho es va optar per obtenir vacunes mitjançant un mètode no convencional i que podria aportar resultats en un temps rècord. Són les vacunes d'ADN o ARN missatger. Tot plegat, va aportar un munt d'informació que era totalment nova per a la gran majoria de la població. Es va desencadenar una gran polèmica sobre la necessitat o no de vacunar-se, pertot arreu es parlava de virus, ADN, ARN, vacunes ADN i ARN missatger, cèl·lules B, cèl·lules T, immunitats i mutacions.

En aquest article, i des d'un vessant estrictament biològic, exposarem el context històric de les vacunes víriques; les relacions entre ADN i ARN; què són els virus i com ens infecta el covid-19; com s`han elaborat les vacunes d'ADN i ARN missatger; com actuen les vacunes anticovid-19 i com pot mutar el virus i fer ineficaç la vacunació.

Context històric de les vacunes víriques

Una de les infeccions víriques que més morts ha causat a la humanitat és la verola. Es calcula que del 1880 al 1980 (any de l'eradicació) varen morir 500 milions de persones.(1) La verola afecta a tothom, però sobretot criatures de poca edat. Sembla que es va iniciar a l'Índia fa més de 3.000 anys i que es va escampar a tot el món. Hi ha proves tangibles que mòmies dels anys 1500 aC varen morir de verola. En l'Europa del segle XVIII cada any morien unes 400.000 persones per aquesta malaltia; els que sobrevivien arrossegaven lesions de per vida, algunes de benignes, com cicatrius a la pell de la cara, i d'altres de més greus, con la ceguesa. La verola cursa amb febre alta acompanyada de lesions cutànies (vesícules) amb un líquid a l'interior. Una primera evidència de la vacuna antiverola està descrita l'any 1717. Lady Mary Wortley Montagu, esposa de l'ambaixador anglès a Turquia, va observar que quan arribava l'hivern les dones gregues de Turquia inoculaven una petita quantitat de líquid de les vesícules de malalts de verola a persones sanes i que no havien tingut mai la malaltia (2). El resultat era que les persones inoculades desenvolupaven una forma molt lleu de la malaltia i que els protegia per sempre de la verola. Aquesta pràctica, coneguda com a veriolització, era desconeguda a Europa i va ser Mary Montagu qui la va introduir a la cort de Londres: van ser inoculats els fills de Lady Mary i els de la princesa de Gal·les després d'haver estat provada en sis presoners (3-4). Anys més tard, el 1796, un metge rural anglès, Edward Jenner, va observar que a les persones que munyien les vaques afectades d'una patologia benigna coneguda com a verola de la vaca els sortien a les mans unes vesícules semblants a les de la verola humana, però al poc temps desapareixen i mai desenvolupaven la malaltia. Jenner coneixia la veriolització de Lady Mary i

va deduir que la verola humana i la verola de les vaques eren infeccions semblants, però per una causa desconeguda, la de les vaques era molt més lleu. Per això va inocular parts del líquid d'una vesícula d'una grangera que havia adquirit la verola de les vaques a un nen sa. El resultat va ser que el nen va passar la verola de forma molt lleu i va quedar immunitzat de per vida (fig. 1). A aquest mètode se li va donar el nom de *vacuna*, per haver estat obtingut de les vaques. Jenner va fer un tractament de la malaltia a partir d'una observació totalment empírica ja que en aquella època no podia saber com actuava el sistema immunitari. L'OMS va declarar eradicada la verola el 1980 gràcies a la utilització de les vacunes. El concepte de vacunació ens ha servit per controlar altres patologies víriques com la poliomielitis o les grips de cada hivern, entre d'altres.

Figura 1. Pintura que representa el Dr. Jenner vacunant de la verola per primera vegada al nen James Phipps

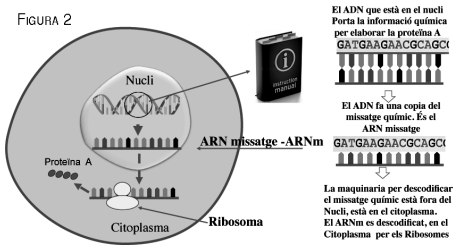
Imatges negacionistes de l'època criticant la vacuna

L'ADN i l'ARN missatger, les peces necessàries per a les noves vacunes

Els mots *ADN* i *ARN missatger* han estat dels més comentats durant la pandèmia de la covid-19. No obstant, la població no experta en temes biològics o mèdics es pot preguntar quina connexió hi ha entre l'ADN i l'ARN missatger i la seva relació amb les vacunes.

L'ADN és la molècula de la vida, la tenen tots els éssers vius. Químicament està formada només per quatre molècules d'àcids nucleics anomenades bases nitrogenades, conegudes amb el noms d'adenina (A), guanina (G), citosina (C) i timina (T). És sorprenent que amb aquestes quatre molècules s'ha construït tota la vida animal i vegetal. Estructuralment, l'ADN està format per dues cadenes de sucres i fosfats que contenen en l'interior els quatre àcids nucleics. Aquesta doble cadena no és lineal, sinó que es disposa en una estructura termodinàmicament molt estable en forma d'espiral. En les cèl·lules eucariotes, l'ADN està localitzat al nucli cel·lular, on l'organització permutacional de les quatre bases nitrogenades formen un còdex químic (còdex genètic) que conté tota la informació genètica per construir tots els elements d'un organisme viu. Per exemple, la seqüència 'AGCTAGCT' és la informació per elaborar la proteïna A, mentre que la seqüència 'GACTAGCT' formaria la proteïna B. El canvi de posició d'una sola base nitrogenada és suficient per elaborar una altra proteïna. Podríem dir que l'ADN és el llibre d'instruccions on hi ha tots els protocols per construir i mantenir la vida dels éssers vius. Ara bé, la maquinària per llegir i desxifrar el còdex genètic no és al nucli, es troba fora, és al citoplasma de la cèl·lula. Això suposa que la informació que conté l'ADN en forma de missatge químic, per poder ser llegit i desxifrat, ha de sortir del nucli de la cèl·lula i viatjar al citoplasma. Per assolir aquest

Figura 2



objectiu, l'ADN copia la informació que es necessita en una estructura, que és l'ARN missatger (ARNm), perquè és la molècula que es desplaça del nucli al citoplasma de la cèl·lula i porta el missatge de l'ADN per poder ser llegit i desxifrat. Al citoplasma de la cèl·lula és on hi ha el ribosomes, que són les estructures capaces de llegir i desxifrar el missatge que porta l'ARNm (fig. 2). Una característica important dels ribosomes és que tenen l'habilitat de llegir i desxifrar la informació de qualsevol ARNm que es presenti. Com expliquem més endavant, aquesta habilitat ha estat fonamental per a l'elaboració de les vacunes anticovid.

Característiques generals dels virus

Els virus són estructures submicroscòpiques, la mida es mesura en nanòmetres (1nm=10^{-9}m) i per visualitzar-los cal utilitzar microscopis electrònics. Són paràsits intracel·lulars que necessiten la maquinària bioquímica de les cèl·lules per poder sobreviure. Hi ha molts tipus i formes de virus que poden infectar animals, vegetals i bacteris. Morfològicament, són estructures molt simples, estan formats per una càpsula proteica que guarda en l'interior ADN (adenovirus) o bé ARN (retrovirus). Entre els virus que infecten els humans, en trobem d'actius i no actius. Entre els actius més comuns tenim el virus de la sida, de l'hepatitis, l'herpes, el papil·loma, l'ebola, la grip i el SARS-CoV-2 (covid-19). De virus no actius o controlats hi ha el virus de la poliomielitis i el de la verola.

Anatomia del virus del SARS-2 CoV-2 (covid-19)

L'11 de febrer de 2019, l'Organització Mundial de Salut (OMS) va donar a conèixer el nom d'una malaltia infecciosa que es va començar a propagar a la ciutat xinesa de Wuhan. Aquesta malaltia la causava un virus totalment nou i se li va donar el nom de covid-19. "Co", per ser un coronavirus, "vi" de virus, "d" de *disease* (malaltia en anglès) i 19 per l'any que va començar el brot. L'OMS va estar informada del brot el 31 de desembre de 2019. Per la patologia que causava el virus, el Comitè Internacional de Taxonomia de Virus (ICTV) li dona el nom de SARS-CoV-2, sigles en angles de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (síndrome severa respiratòria aguda per coronavirus 2). El número 2 fa referència al fet que és un virus nou, ja que els coronavirus havien estat descrits l'any 1968. Estructuralment, el covid-19 té una forma esfèrica que en la superfície presenta unes glicoproteïnes en forma d'espiga o de punxa que també es coneixen com a proteïnes S (per *spike* en anglès). Totes aquestes glicoproteïnes S a la superfície del virus, vistes al microscopi electrònic, li donen l'aparença d'una corona, i d'aquí el nom de coronavirus. Aquestes glicoproteïnes S són fonamentals per a la supervivència del covid-19, ja que són les responsables d'ancorar-se a la membrana de les cèl·lules i permetre que el material genètic del virus penetri en les nostres cèl·lules i les infecti.

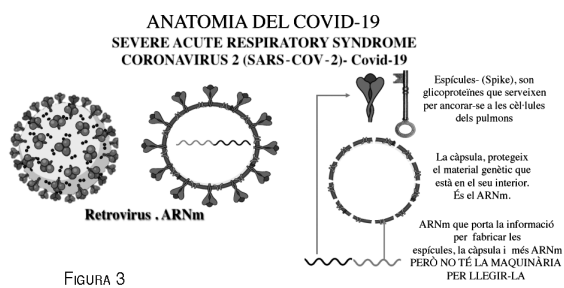


Figura 3

Les glicoproteïnes S són la clau per obrir les membranes de les cèl·lules, però també són la part més feble del virus, ja que si les neutralitzem el virus no pot infectar. Com expliquem més endavant, amb aquest concepte s'han dissenyat les vacunes. La càpsula protegeix el material genètic del virus, que és una molècula d'ARNm que porta tota la informació necessària per formar més virus (fig. 3) (5-6). Pel fet de contenir ARN, el covid-19 és un retrovirus.

Mecanismes i vies d'infecció del virus SARS-2 CoV-2 (covid-19)

Els coneixements actuals posen de manifest que la via principal de contagi pel virus de la covid-19 és la inhalació de microgotes o aerosols, carregats de virus, que desprèn un malalt de covid-19. Hi ha estudis que indiquen que les microgotes fan de mida unes 100 micres, al cap de pocs segons cauen al terra i tan sols poden recórrer uns dos metres; per contra, els aerosols són de mida més petita, es poden mantenir en suspensió durant hores i recorren distàncies superiors als dos metres. També hi pot haver un contagi directe a través de les mans o d'objectes infectats per les secrecions del malalt. Com hem indicat anteriorment, el virus de la covid-19 presenta en la superfície unes espícules que li serveixen per entrar dins de les nostres cèl·lules. Per aconseguir-ho, el primer pas és la unió de les espícules amb unes proteïnes de les membranes de les nostres cèl·lules conegudes com a ACE2 (de l'anglès Angiotensin-Converting Enzyme 2), que en condicions normals té la funció de regular la pressió arterial. També s'uneix a una altra proteïna de la membrana cel·lular, coneguda com a TMPRSS2 (Cell Surface Serine Protease), que ajuda a diluir la membrana i així facilitar l'entrada del virus dins de les nostres cèl·lules. Un cop a l'interior del citoplasma captura tota la maquinària bioquímica de la cèl·lula i la utilitza en benefici propi (fig. 4). El resultat és la formació de nous virus, que poden sortir de la cèl·lula infectada per un mecanisme conegut com a endocitosi i contaminar altres cèl·lules. Segons el Centre de Coordinació d'Alertes i Emergències Sanitàries (CCAES), el temps que passa entre que una persona està en contacte amb el virus i en manifesta simptomatologia és molt variable, pot tardar entre cinc o sis dies, o bé uns catorze dies.

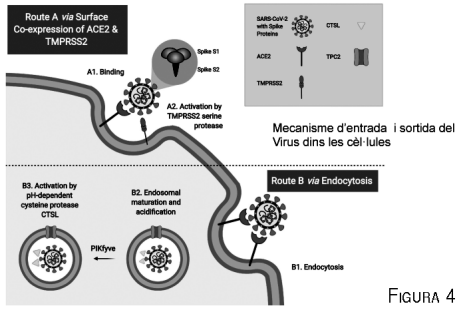


FIGURA 4

Jennifer YinYee Kwan, et al. *Scientific Reports* | (2021) 11:4533

Per què vacunes amb ARN o ADN

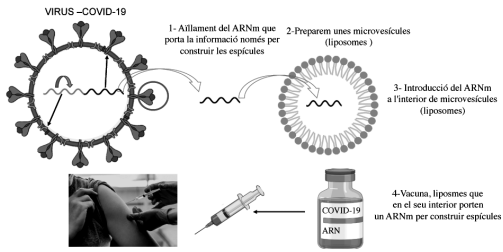
El SARS-2 CoV-2 és l'agent causant de la covid-19 i la seva capacitat d'infecció i propagació ha causat en poc temps una gran mortalitat a tot el món. El març del 2020 l'OMS va declarar com a pandèmia els efectes de la covid-19. La ràpida propagació del virus ha provocat una càrrega sanitària important a tots el països, a més d'una crisi econòmica important. Els governs de tot el món van posar mesures de control per evitar la propagació de la malaltia, com el distanciament social, les quarantenes i l'obligació de les mascaretes. No obstant, era imperiós trobar una vacuna que fos ràpida, eficient i segura. Les vacunes tradicionals s'obtenen a partir

de microorganismes inactivats o debilitats causants de la malaltia i dins d'un estudi clínic, que sol durar uns cinc anys; òbviament no hi havia temps. Hi havia, però, una metodologia alternativa que havien desenvolupat el doctor W. Weissman i la doctora H. Kariko, de la facultat de Medicina de la Universitat de Pennsilvània. L'any 2005, aquests investigadors havien publicat a la revista *Immunology* un treball innovador (7) que podia ser de vital importància per obtenir vacunes eficients i segures en un temps rècord. El treball consistia que es podia modificar un ARNm i, un cop introduït dins la cèl·lula, aquesta el reconeixia i el traduïa en proteïna. En definitiva, aquest mètode convertia les cèl·lules en fàbriques productores de proteïnes a sol·licitud de l'investigador. El més interesant era que aquestes proteïnes podien ser utilitzades com a compostos terapèutics ja que eren reconegudes pel sistema immunitari i provocaven la producció d'anticossos. Van ser molts els laboratoris farmacèutics de tot el món que, utilitzant el concepte biològic d'aquesta tècnica, començaren una cursa per produir les vacunes més segures i eficients.

Disseny de les vacunes amb ARN

Com hem esmentat anteriorment, el covid-19 és un virus que en l'interior porta un ARNm on hi ha encriptada, en forma de molècules químiques (nucleòtids), tota la informació per construir nous virus. Hi ha seqüencies amb informació per fer les espícules, per la càpsula i per fer més ARNm. Les modernes tècniques de biologia molecular ens permeten aïllar cada una d'aquestes seqüències. El primer objectiu per fer la vacuna va ser aïllar només el tros d'ARNm que porta la seqüència on hi ha informació per construir les espícules, ja que aquestes són les principals responsables de l'inici de la infecció. El segon objectiu era com es podia introduir aquest tros d'ARNm dins les nostres cèl·lules perquè produïssin espícules. Per assolir aquesta qüestió, es va recórrer a la nanotecnologia, que ens permet construir microgotes lipídiques, conegudes com a liposomes o microvesícules, que tenen la mateixa composició química que les membranes de les nostres cèl·lules. Un cop introduït l'ARNm dins els liposomes es té a punt la vacuna. Només cal esperar que els liposomes es fonguin amb les membranes de les nostres cèl·lules, hi introdueixin l'ARNm i les nostres cèl·lules comencin a fer espícules (fig. 5). Amb aquesta metodologia s'han fet les vacunes de Pfizer i Moderna. Les vacunes d'ARNm s'han de guardar a temperatures molt baixes (-20º C o -70º C), ja que l'ARNm és molt inestable a temperatura ambient.

FIGURA 5 **VACUNES ARNm: PFIZER /MODERNA**



Disseny de les vacunes amb ADN

En aquest cas, el vector per introduir l'ARNm víric dins de les cèl·lules no ha estat una microgota de liposomes sinó que s'ha utilitzat un virus d'ADN, un adenovirus modificat d'un ximpanzé. Els investigadors de la Universitat d'Oxford i AstraZeneca van utilitzar l'adenovirus del ximpanzé

ChAdOx1 per fer la vacuna. La raó d'utilitzar l'adenovirus d'un ximpanzé és que aquests no causen malalties greus en els humans, tan sols refredats lleus. Per evadir la capacitat de replicació del virus i les seves conseqüències se'n va modificar l'ADN, de manera que se'n van eliminar les seqüències que servien per fer més còpies del virus i es van substituir per les seqüències que només portaven la informació per fer les espícules. El virus modificat infectava les nostres cèl·lules i s'incorporava en el nostre ADN, on era transformat en ARNm, que portava la informació per fer espícules (fig. 6). El fet de modificar l'ADN podria causar desconfiances sobre la seva seguretat com a vacuna. Els assajos clínics amb aquesta metodologia van donar resultats fiables i segurs per ser utilitzada en humans (8-9). L'ADN és molt més resistent que l'ARNm; per això les vacunes d'ADN d'AstraZeneca es poden conservar entre 2º C i 7º C.

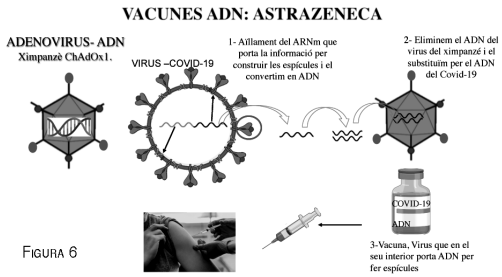


FIGURA 6

Actuació de les vacunes amb ARN i ADN

Un cop l'ARNm procedent tant de liposomes com de virus de ximpanzé és al citoplasma de les nostre cèl·lules, s'activen el ribosomes, que són les estructures bioquímiques que traduiran l'ARNm i formaran les espícules (fig.7). Les espícules ja formades no es queden a l'interior de les cèl·lules, sinó que se situen a la cara externa de la membrana de les nostres cèl·lules, on són reconegudes com a proteïnes *estranyes* per al nostre sistema immunitari. Els mecanismes de reconeixement immunitari i que finalitzen amb la formació d'anticossos són complexos i els resumim tot seguit. En primer lloc actuen els limfòcits Th. 'T' perquè maduren a la glàndula tímica i 'h' de l'anglès *helper* (cooperadores). A les cèl·lules Th també se les coneix com a cèl·lules CD4, són limfòcits que circulen per la sang buscant proteïnes estranyes. En les persones vacunades, les cèl·lules Th reconeixen com a element intrús les espícules que hi ha a les membranes de les cèl·lules. Seguidament les cèl·lules Th secreten a la sang, de forma selectiva, unes

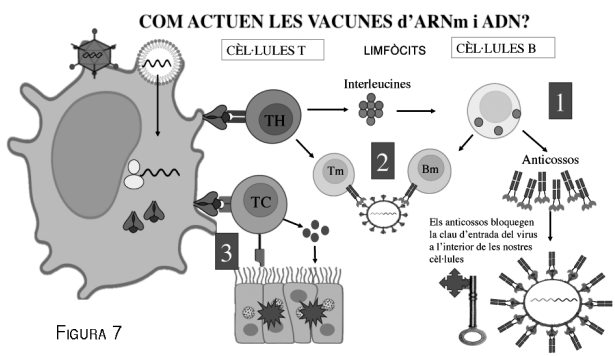


FIGURA 7

proteïnes conegudes com a citocines, una de les funcions de les quals és activar els limfòcits B que començaran a fabricar anticossos contra les espícules de la covid-19. Consecutivament, les cèl·lules Th i els limfòcits B desenvolupen la capacitat de tenir memòria immunitària per reconèixer les espícules del virus si es dona una futura infecció. (10-11) Finalment, una altra conseqüència de la vacunació és la formació i activació de les cèl·lules Tc (citotòxiques, també conegudes com a CD8), la funció de les quals és localitzar cèl·lules infectades pel virus de la covid-19 i segregar proteïnes per destruir-les.

Conclusions

El SARS-2 CoV-2 (covid-19) és un virus totalment nou, del qual desconeixem exactament l'origen i que ha causat una gran mortalitat mundial juntament amb greus pertorbacions en els sistemes sanitaris i econòmics. La medicina moderna ens ha permès conèixer la biologia del virus i també la seva patologia. Aquests coneixements ens han aportat la informació necessària per aplicar noves vacunes fonamentades en la utilització de l'ARN i l'ADN. Les vacunes han aportat autoprotecció i no contaminació a les persones vacunades; per contra, la no-vacunació no dona autoprotecció, incrementa el risc de contaminació i, el més preocupant, és una font de fabricar mutacions i, per tant, de noves variants víriques que poden no reconèixer les vacunes actuals.

Bibliografia

1. Joel G. Breman. "Smallpox". *The Journal of Infectious Diseases.* 2021;224(S4):S379–86.
2. Maheshi N Ramasamy et al "Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial". *The Lancet.* 2020. Vol. 396 December 19/26, 1979-33.
3. José Maria López Piñero "La Primera Medicina Moderna". *La Medicina en la Historia.* 2002. Ed. La Esfera de los Libros. Madrid.
4. June Rathbone "Lady Mary Wortley Montague's contribution to the eradication of smallpox". *The Lancet.* 1996. Vol. 347 June, 1566.
5. Tansukh Barupal, Praveen Kumar Tak and Mukesh Meena "Covid-19: Morphology, Characteristics, Symptoms, Prevention, Clinical Diagnosis and Current Scenario". 2020. *Coronaviruses,* 1, 82-89.
6. Swatantra Kumar et al. "Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" *Coronavirus Disease 2019 (Covid-19).* 2020: 23–31.Published online 2020 Apr 30. doi: 10.1007/978-981-15-4814-7_3
7. Katalin Karikó; Michael Buckstein; Houping Ni and Drew Weissman "Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA". 2005. *Immunity,* Vol. 23, 165–175.
8. Sarah M. Bartsch, MPH et al "The Benefits of Vaccinating With the First Available Covid-19 Coronavirus Vaccine; 2021". *Am J Prev Med*; 60(5):605–13.
9. Christopher Dye "The benefits of large scale covid-19 vaccination". 2022. *BMJ* 377:o867 I doi: 10.1136/bmj
10. Cody B. Jackson et al. "Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells". 2022. Nature reviews - Molecular cell biology volume 23 January. 3-20.
11. Arinjay Banerjee et al. "Molecular Determinants of SARS-CoV-2 Variants". 2021. *Trends in Microbiology*, October Vol. 29, No. 10, 871-73.