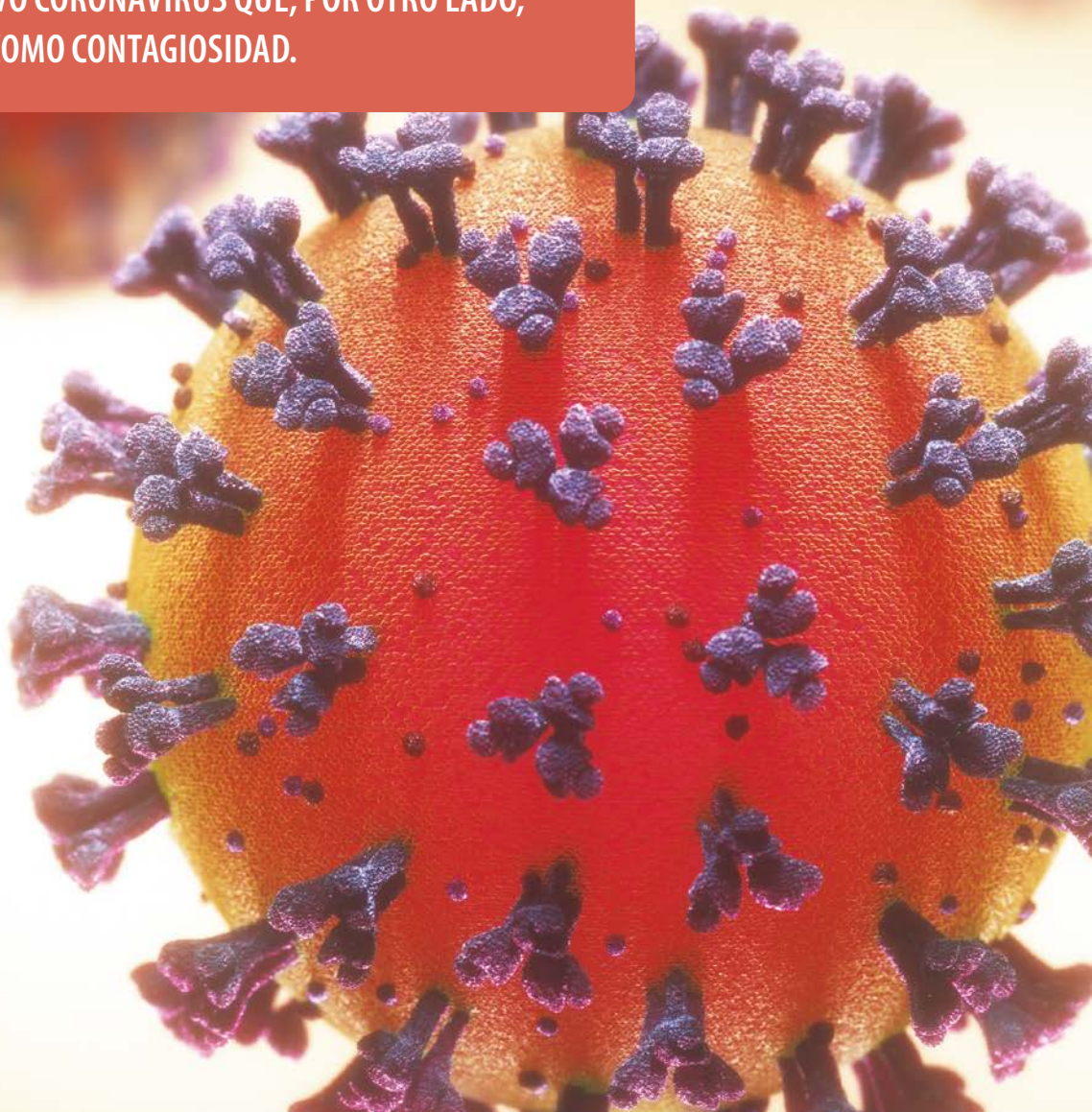


Detectan 7.237 mutaciones del único tipo de SARS-CoV-2 existente en el mundo

INVESTIGACIONES INTERNACIONALES APUNTAN A QUE CEDE EL TEMOR A QUE EL SARS-COV-2 HAYA REGISTRADO MUTACIONES DE RELIEVE QUE PERMITAN HABLAR DE DISTINTOS TIPOS DE ESTE CORONAVIRUS. SIN EMBARGO, SUBSISTE EL TEMOR A QUE VUELVAN A SER NECESARIAS MEDIDAS DE CONFINAMIENTO ANTE HIPOTÉTICOS REBROTES DE UN NUEVO CORONAVIRUS QUE, POR OTRO LADO, PARECE PERDER TANTO LETALIDAD COMO CONTAGIOSIDAD.



Desde Italia, primer país de Europa castigado fuertemente por el SARS-CoV-2, llegan indicios de que el nuevo coronavirus podría estar perdiendo vigor, cuantificable en menores grados de letalidad y contagiosidad. Según el doctor **Massimo Ciccozzi**, jefe de la Unidad de Estadísticas Médicas y Epidemiología Molecular del Campus de Biomedicina de la Universidad Roma, el patógeno causante de la enfermedad Covid-19 está evolucionando hacia una menor capacidad de transmisión.

Esta aseveración fue defendida por el doctor Ciccozzi ante la Comisión de Sanidad del Senado de la República de Italia, el pasado 5 de mayo, dentro del ciclo de comparecencias incluidas en la estrategia nacional contra la pandemia y la era post Covid-19, en virtud de su condición de epidemiólogo molecular especializado en mutaciones de virus. Una opinión que el doctor **Matteo Bassetti**, jefe de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Údine (Friuli-Venecia Julia, Italia), amplió a una inferior virtualidad del virus para provocar fallecimientos.

Volver al confinamiento

A pesar de esos posibles buenos indicios, existen otras argumentaciones que mueven antes a una prudencia muy vigilante que a una euforia contenida. En línea con la primera, el propio director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), **Tedros Adhanom Ghebreyesus**, defendió esta misma semana que "existe un riesgo real de tener que volver a medidas de confinamiento, por lo que los países deben garantizar la vigilancia de los casos en el proceso de desescalada". Con la advertencia de que únicamente las naciones que tengan un sistema sanitario bien asentado, podrán gestionar adecuadamente el suavizamiento de las medidas reductoras de la movilidad, a efectos de reducir la transmisión del SARS-CoV-2. Instó el máximo responsable de la OMS a que los sistemas sanitarios nacionales hagan seguimiento de los contactos y detecten y confirmen los casos de contagio para proceder a su aislamiento con el menor riesgo posible para los hospitales y residencias de personas mayores. Para lo que requirió que dichos sistemas se doten de suficientes medios de prevención y protección personal en medios docentes y asistenciales, en un contexto de compromiso ciudadano y bajo el criterio de la cobertura sanitaria universal. Adhanom Ghebreyesus precisó por otro lado que, ya que el nuevo coronavirus se expande de forma diferente según los distintos territorios y regiones, las autoridades sanitarias deberán desarrollar planes específicos. Situación que ejemplificó con el aumento de Covid-19 en países del Mediterráneo Oriental, Sudeste Asiático, África, América y Europa del Este.

En busca de la inmunización

Como declaró **John Wiesman**, secretario de Salud de EE.UU., "aún se desconocen muchos aspectos del nuevo coronavirus y sobre los problemas de salud a largo plazo que pueda dejar la infección por SARS-CoV-2". Un desconocimiento que el político norteamericano hizo extensivo, a día de hoy, a no saber a ciencia cierta si haber superado la Covid-19 ofrece garantías de inmunización ante nuevos brotes.

Según una investigación de científicos de Italia y Estados Unidos liderados por el doctor Robert Charles Gallo, la mutación

de SARS-CoV-2, que incluye una nueva variación de la enzima polimerasa RNA dependiente de RNA, explica que el virus no comporte de manera igual en los distintos continentes en los que está presente. El trabajo, recogido preliminarmente en el *Journal of Translational Medicine*, cuenta con la participación de los doctores Francesca Benedetti y Davide Zella del Instituto de Virología Humana del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland (Baltimore, USA). Junto al propio al propio Robert C. Gallo, que es cofundador y asesor científico internacional en *Global Virus Network*.

Por parte italiana firman el trabajo la colaboradora del doctor Massimo Ciccozzi, Silvia Angeletti, en el Campus de Biomedicina de la Universidad de Roma; la doctora Fabiola Giudici, del departamento de Medicina, Cirugía y Ciencias de la Salud de su Universidad de Trieste; además de los doctores Paola Storici, Maria Pachetti y Claudio Masciovecchio, del centro internacional de investigación Elettra Sincrotrone; y Bruna Marini, Elisabetta Mauro y Rudy Ippodrino de la *star up* Ulisse Biomed, ambas entidades ubicadas en Basovizza, próxima a Trieste.

ARN polimerasa dependiente de ARN

El SARS-CoV-2 es un coronavirus de RNA, ácido nucleico formado por una cadena de ribonucleótidos como único contenido genético del virus, responsable de la pandemia de Síndrome Respiratorio Agudo severo, denominado Covid-19. Se caracteriza por una tasa de mutaciones un millón de veces superior a la de las células de sus organismos huéspedes. Dado que la capacidad mutagénica de los virus se debe a la estabilidad de las enzimas encargadas



**LOS INVESTIGADORES ESTÁN
A LA CAZA DE MUTACIONES
QUE EXPLIQUEN
LAS DIFERENTES TASAS
DE MORTALIDAD**

Doctor Oscar MacLean

de la replicación de los ácidos nucleicos, como la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Capacidad que ajusta la evolución de los virus a su variabilidad genómica y su habilidad para esquivar al sistema inmune del individuo portador y su resistencia a los fármacos que se empleen para combatirlo.

El trabajo, conducido por el doctor Gallo, analiza 220 secuencias genómicas de la base de datos de la Iniciativa Global para el Intercambio de Datos sobre Gripe (GISAID), pertenecientes a pacientes infectados por SARS-CoV-2 en todo el mundo entre diciembre de 2019 y mediados de marzo de 2020. A partir de un alineamiento de los genomas mediante el sistema de computación *Clustal Omega*, que se dotó de significancia estadística mediante el uso de test *Mann-Whitney* y *Fisher-Exact*.

Ocho nuevas mutaciones

Desde esta plataforma tecnológica se anotaron 8 nuevas mutaciones recurrentes de SARS-CoV-2, ubicadas en las posiciones 1397, 2891, 14408, 17746, 17857, 18060, 23403 y 28881 y observadas de forma más abundante en Europa, frente a las posiciones 17746, 17857 y 18060 que se registraron únicamente en Norteamérica.

En Europa, la mutación 14408 se observó por primera vez a mediados de febrero de este año, con presencia de ARN polimerasa dependiente de ARN en la secuencia genética. Dado que los virus con mutación RdRp ofrece una media de tres puntos de mutación sobre un rango de uno.

Como conclusiones preliminares, se observó que pueden coexistir distintos patrones de mutación en Europa, Asia y Norteamérica. Aunque es preciso profundizar en las mutaciones RdRp, parece que algunos fármacos dirigidos a esta diana enzimática marcarán el tratamiento del nuevo coronavirus. Algunos de los futuros tratamientos podrían apuntar a la brecha hidrofóbica del RdRp del SARS-CoV-2, aneja a la mutación 14408. Lo que constituiría una vía para conocer los fenotipos de resistencia a los fármacos del virus. Además de abrir la puerta a relacionar algunas mutaciones con las tasas de mortalidad por Covid-19.

Los resultados también orientan a una mayor contagiosidad en Europa y Norteamérica, respecto de Asia, en función de nuevas mutaciones. A partir de los trabajos de Rudy Ippodrino y Bruna Marini, pertenecientes al Parque Científico de Trieste y colaboradores del equipo del doctor Gallo en el Campus de Biomedicina de la Universidad de Roma, se sospecha que existe una cepa con mutación en la enzima polimerasa del SARS-Cov-2 que no se observó en Asia. A partir de evidencias recogidas en el análisis de 200 secuencias genómicas completas de la base de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), de Estados Unidos, y la Iniciativa Global para el Intercambio de Datos sobre Gripe del consorcio público-privado alemán, GISAID, entre finales de 2019 y el mes de diciembre de 2020.

Esta diferencia de cepas entre Europa y Asia, reseñada en el *Jour-*

nal of Translation Medicine, orienta, según los investigadores, a formas distintas de mutación por parte del nuevo coronavirus. Donde la cepa euro-norteamericana vincula la replicación del virus a la polimerasa RNA dependiente. Ya que, como expresó el doctor Massimo Ciccozzi, "conocer la replicabilidad del SARS-CoV-2, y su potencial mutabilidad empiezan a explicar el comportamiento del virus y orienta al desarrollo de una vacuna específica y un tratamiento adecuado, actualmente en fases de investigación". Teniendo en cuenta que, según este investigador, la rapidez de replicación del nuevo coronavirus explica su gran expansión en suelo europeo y norteamericano, especialmente, en comparación con su comportamiento en Asia.

Discrepancias nominales

Complementariamente a los trabajos desarrollados en Italia y Estados Unidos, el estudio del profesor **Oscar MacLean** del Centro de Investigación de los Virus (CVR) de la Universidad de Glasgow, sobre el origen y la evolución del SARS-CoV-2 y la epidemiología genómica, aclara dudas sobre el carácter mutable de este virus y confirma que sólo hay un tipo.

Con apoyo de los doctores **Richard Orton**, **Joshua B. Singer** y **David L. Robertson**, de la misma institución académica escocesa, MacLean partió de dos discrepancias con el trabajo publicado por el doctor Tang y otros investigadores en el *National Science Review* de este año, acerca de la interpretación de datos obtenidos a partir del SARS-CoV-2 y sobre algunas otras limitaciones metodológicas. La primera de tales discrepancias parte de la afirmación, cuestionada, de que se pueda hablar de dos tipos principales del nuevo coronavirus, a partir de brotes diferenciados por tasas de transmisión, siendo el tipo "S" ancestral y el "L" una evolución del otro. En opinión de MacLean, no haber tenido en cuenta la significancia funcional entre ambas distinciones nominales no permite hablar de tipos mayores de SARS-CoV-2. A principios de marzo de este año se observó como 111 mutaciones con distinto nombre vistas en el mismo brote no se tradujeron en un comportamiento distinto en los pacientes infectados, ni en las tasas de transmisión, sin dar lugar a hablar de tipos distintos de virus.

A partir del trabajo del profesor escocés, sobre la filogenia de las mutaciones con igual o distinto nombre del profesor Tang, se concluye que tal diferencia nominal muestra una mayor prevalencia para el tipo "L", próxima al 70%, que en el tipo "S", a pesar de ser una evolución del mismo. Patrón que sugiere que, "una mayor tasa de transmisión para el tipo ancestral (S), se debería antes que nada a un carácter más envejecido y debilitado del mismo tipo de virus". Razón que lleva a MacLean a estimar que "encontrar más casos de una mutación particular no explica que esta se transmita de manera más rápida". Por lo que aconseja partir de tasas iguales de transmisión a la hora de hacer comparaciones. Con lo que llega a calificar de "irresponsable" el enfoque aportado por Tang y sus colaboradores, por dar categoría epidemiológica a eventos meramente fortuitos.

Para MacLean "la transmisión de un virus no sólo depende de la propia naturaleza del mismo, sino que está sujeta a múltiples factores como, por ejemplo, la forma en la que tose la persona infectada, y si lo hace en la palma de su mano al viajar en transporte público o, también, la propia respuesta virológica". Así mismo, argumenta el profesor de la

**LOS INVESTIGADORES ESTÁN A LA CAZA
DE MUTACIONES QUE EXPLIQUEN LAS DIFERENTES
TASAS DE MORTALIDAD**

Universidad de Glasgow, cuando un virus se expande a un territorio previamente infectado, puede volver a tener un efecto fundador. De forma que un reducido número de réplicas del virus puede hacer que algunas mutaciones se conviertan en comunes y adquieran tintes epidémicos, al existir múltiples huéspedes potenciales del SARS-CoV-2.

EL MIEDO A NUEVOS CONFINAMIENTOS CONVIVE CON UN MENOR TEMOR A POSIBLES MUTACIONES DEL CORONAVIRUS

Respecto al segundo aspecto principal enunciado por Tang, MacLean critica que silencie la frecuencia de las mutaciones con distinto nombre en los brotes. Además del hecho de que el autor no implementó el método de inferencia del tipo S ancestral al que privó de su carácter recombinante, sin dejar de ser objeto de análisis de nucleótidos nuevamente mutados en murciélagos infectados. Además de haber usado el *software* PAML, que ya empleó en 2007, para estimación de parámetros, aunque no permita conocer las tasas de variación de entidades con distinto nombre, según insistió.

Mutaciones no funcionales

El *Medical Research Council* (MRC) de la Universidad de Glasgow (Escocia, Reino Unido) dispone de un programa de investigación sobre la ecología, la evolución y la emergencia de infecciones víricas por zoonosis, además de la identificación de reservorios

naturales y de los drivers ecológicos que producen enfermedades por estos patógenos víricos entre distintas especies, como fenómeno creciente en los países de rentas bajas. De manera que, en el Instituto para la investigación de la Infección, la Inmunidad la Inflamación (CVR) de la universidad escocesa se desarrollan, a un tiempo ciclos de estudio de investigación molecular, biología evolutiva y modelos matemáticos.

Según esta institución (MRC), no hay constancia de que el SARS-CoV-2, que produce el síndrome Covid-19, haya mutado en tipos diferentes de coronavirus que pudieran ser más agresivos o provocar una mayor severidad de la patología. Este único tipo de virus circulante en la pandemia actual, según se publicó en la revista científica *Virus Evolution*, permite acumular mutaciones y otros cambios en su secuencia genética, al ritmo que se expande entre la población. En el Centro de Investigación de Virus CoV-GLUE del MRC se ha confirmado, por tanto, que las mutaciones actualmente detectadas no ofrecen relevancia funcional para la enfermedad. Todo ello, a pesar de que el seguimiento de los aminoácidos evidencia casos de sustitución, inserción o supresión.

Hasta el momento, se han catalogado 7.237 mutaciones del SARS-CoV-2 en la pandemia. Una cifra que los expertos sitúan en una tasa baja de evolución para tratarse de un virus de RNA. Sin que esto suponga que no se vayan a producir más mutaciones mientras dure la pandemia. Por lo que el doctor Oscar MacLean del MRC de la Universidad de Glasgow estima que, *"según el análisis de la secuencia extendida del genoma del SARS-CoV-2, se descarta que existan distintos tipos del mismo, al tiempo que es normal que existan mutaciones en las distintas fases y diferencias territoriales en una pandemia. Circunstancias que, además, será útil para rastrear las transmisiones del patógeno y poder llegar a un único patrón histórico global de su expansión."* +