

Estudian qué mutaciones del coronavirus se avecinan para prevenir mayores daños

En algún lugar de la India en octubre pasado, una persona, probablemente inmunodeprimida, tal vez tomando medicamentos para la artritis reumatoide o con un caso avanzado de VIH / SIDA, desarrolló COVID-19.

Su caso pudo haber sido leve, pero **debido a la incapacidad de su cuerpo para eliminar el coronavirus, persistió y se multiplicó.** A medida que el virus se replicaba y se movía de una célula a otra, partes del material genético se copiaban incorrectamente. Tal vez la persona vivía en una casa abarrotada o salía a comprar comida a un mercado concurrido, pero **dondequiera que sucediera, el virus alterado se contagiaba a otras personas.** Los [expertos creen](#) que **esta situación singular en un individuo es probablemente la forma en que nació la variante Delta** que ahora está causando estragos en todo el mundo.

En el curso de la pandemia de COVID-19, se han identificado miles de variantes, cuatro de las cuales son consideradas “variantes de preocupación” por la Organización Mundial de la Salud (OMS): Alfa, Beta, Gamma y Delta, todas seguidas de cerca por científicos en sitios web como GiSAID y CoVariants. La Delta es, por mucho, la más contagiosa, un 97% más que el virus anterior, según investigadores europeos. Pero, ¿es lo peor que podría ver el mundo? Comprender cómo se desarrollan las mutaciones puede ayudarnos a develar si aún pueden aparecer versiones más preocupantes.

Los microbiólogos que estudian los virus esperaban ese giro de los acontecimientos en la India, u otros que pueden ocurrir en otros lugares, aunque no pudieron predecir dónde ocurriría, exactamente cuándo y qué líneas de código genético cambiarían dentro del germen. “Cada vez que el virus entra en una célula, replica su genoma para que pueda propagarse a otras células, y esto tiene el potencial de cometer un error”, dice Bethany Moore, directora del departamento de microbiología e inmunología de la Universidad de Michigan.

Las mutaciones generalmente aparecen de forma aleatoria y espontánea, más que de forma sistemática. La mayoría de las mutaciones matan el virus o mueren por falta de propagación, las

víctimas de una persona infectada aíslan o transmiten los gérmenes a un pequeño número de personas que luego se quedan en casa. Pero cuando se crean suficientes mutaciones, algunas tendrán suerte (desde la perspectiva del virus) y se mantendrán, tal vez cuando una persona infectada asista a un evento deportivo concurrido o una gran reunión interior como una boda. “Es como si hubiera una tormenta de viento evolutiva sobre muchas brasas humeantes de pequeñas mutaciones esperanzadas que normalmente podrían extinguirse, pero cuando tienes una infección desenfrenada, la selección natural gana”, advierte en diálogo con National Geographic, Vaughn Cooper, profesor de microbiología y genética molecular en la Universidad de Facultad de Medicina de Pittsburgh.

Coronavirus más propensos a mutaciones que otros gérmenes

Los científicos siempre esperaron ver variantes con el SARS-CoV-2 porque los coronavirus inevitablemente copian sus genomas de manera más descuidada que los humanos y los animales, o incluso algunos otros patógenos, replican sus propios códigos genéticos. En lugar de un ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble hélice que lleva sus genes, los coronavirus contienen ácido ribonucleico (ARN) monocatenario. “Debido a accidentes muy antiguos de la historia, las enzimas que hacen nuevas copias de ARN son más propensas a errores”, explica Cooper, aunque señala que los coronavirus no producen tantas mutaciones como otros virus de ARN como la influenza debido a una enzima de corrección de pruebas encargada de verificar dos veces su trabajo. “La mayoría de los virus que entran en un paciente y salen de ese paciente son los mismos”, dice Cooper. Para los coronavirus, la estimación es que ocurre un error en un millón o más de unidades replicadas de ARN, según Moore.

Pero no se necesitan muchas copias descuidadas de un virus para causar estragos en el mundo. “Hay una razón por la que los profesionales de la salud siempre se han preocupado por las amenazas respiratorias pandémicas”, indica Sten Vermund, epidemiólogo de enfermedades infecciosas de la Escuela de Salud Pública de Yale. Los gérmenes que se transmiten cuando respiramos o hablamos se propagan más rápido que los que requieren contacto físico, sexo o mala higiene. La amenaza de este coronavirus se ve agravada por el hecho de que podemos transmitirlo, y sus versiones mutadas, incluso antes de que sepamos que lo tenemos.

Hasta ahora, los científicos han secuenciado el genoma, o el conjunto completo de material genético, de más de un millón de

virus del SARS-CoV-2, deseosos de estar al tanto de la evolución del virus para determinar la mejor forma de actuar y proteger a la gente. A principios de este año, el Reino Unido, líder en este esfuerzo, lanzó una iniciativa de 3,5 millones de dólares para estudiar los efectos de las mutaciones emergentes. La secuenciación tuvo un comienzo lento en los Estados Unidos, pero en el otoño de 2020, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) lanzaron el Programa Nacional de Vigilancia de Cepas del SARS-CoV-2 (NS3) que contrata a universidades y laboratorios privados para secuenciar los coronavirus que circulan allí. Con este programa ya se han secuenciado cientos de miles de genomas.

“Los conjuntos de mutaciones aleatorias que se encuentran en un virus se clasifican como variantes solo cuando le dan una ventaja al patógeno”, dice Moore. Dentro de cada variante hay subvariantes (como se indica en el sistema de nombres alternativo conocido como Pango, donde Delta se conoce como B.1.617.2, los números posteriores indican sublinajes). Aún así, el modelo general del genoma sigue siendo el mismo. “Si el SARS-CoV-2 mutara de una manera que cambiara su naturaleza esencial, podría convertirse en una nueva especie, tal vez el SARS-CoV-3?, señala.

Evolución convergente

“Las mutaciones que se afianzan sobreviven por una razón -asevera Cooper-, como ayudar al virus a aumentar la transmisibilidad, la infecciosidad, la virulencia o la capacidad de escapar de nuestra inmunidad”.

Pero los científicos están menos preocupados por cualquier mutación específica que por cambios similares que surgen en múltiples variantes independientes, dice Cooper, “porque eso sugiere que hacen que el virus se adapte más evolutivamente”. Este fenómeno se conoce en biología evolutiva como evolución convergente.

Por ejemplo, en todas las variantes de interés, se produce una mutación común en una sección de la proteína de pico, las protuberancias que salpican la superficie del virus y lo ayudan a infectar las células humanas. En la posición 614, se ha cambiado un tipo de aminoácido (llamado ácido aspártico) por otro (glicina). Esta mutación, conocida como D614G, hace que el virus sea más transmisible e infeccioso.

Otra mutación común, L452R, cambia el aminoácido leucina a arginina, nuevamente en la proteína de pico. El hecho de que las

mutaciones en L452 se observen en más de una docena de linajes separados indica que esta mutación confiere una ventaja importante al coronavirus, señalaron recientemente los investigadores después de secuenciar cientos de muestras de virus en los EEUU. Además de proporcionar al virus un vínculo más fuerte con nuestras células, es posible que L452R ayude a infectar a las personas con algo de inmunidad.

Debido a que la proteína de pico ha sido fundamental para el desarrollo de vacunas y tratamientos, se han realizado más investigaciones para estudiar las mutaciones allí en comparación con otras proteínas del coronavirus. Pero para Nash Rochman, experto en virología evolutiva de la Biblioteca Nacional de Medicina de los NIH, es importante prestar atención más allá de esta área. Rochman fue coautor de un artículo reciente que concluye que, si bien la proteína de pico es un sitio importante, también lo es otra parte del virus llamada proteína nucleocápsida, que forma el recubrimiento que rodea el genoma del ARN del virus.

“De hecho, las dos áreas podrían estar trabajando juntas”, advierte Rochman. Y continúa: “Una variante con una mutación en la proteína de pico sin ningún cambio en la proteína de la nucleocápsida podría comportarse de manera muy diferente a otra variante que tiene mutaciones en ambas regiones”. Los grupos de mutaciones que trabajan en conjunto es un concepto conocido como epistasis, y el modelo de Rochman y sus colegas muestra que un pequeño grupo de mutaciones en varios puntos podría tener colectivamente el mayor impacto de ayudar al virus a evadir los anticuerpos y, por lo tanto, hacer que las vacunas sean menos efectivas.

Las mutaciones que se esparcieron en EEUU este año son la razón por la que la pandemia no está bajo control. “Justo cuando estábamos progresando con la vacunación, aparece Delta”, dice Vermund, y en lugar de las reducciones esperadas de casos de la vacuna, las tasas aumentaron debido al aumento de la transmisibilidad de la variante. “Si solo tuviéramos circulación de Alfa en ese momento, el aumento de casos no se habría producido”, sostiene.

Que el virus pueda obtener mutaciones que lo ayuden a escapar de las vacunas es, por supuesto, la mayor preocupación de todos. Actualmente, las tres vacunas autorizadas en los EEUU siguen siendo protectoras. (Mu, la nueva “variante de interés” parece debilitar la efectividad de la vacuna, pero no se está extendiendo ampliamente en este momento). Algunas personas

piensan que el pequeño porcentaje de personas vacunadas que dan positivo o que desarrollan síntomas es una señal de que el virus está burlando al disparos, pero Vermund dice que no es así. “Odio el término ‘infección de avance’ porque es engañoso desde el punto de vista científico”, manifiesta. “Las vacunas no son como escudos de poder que desvían a los klingon. En cambio, permiten que el enemigo suba al barco (de ahí las pruebas positivas) pero son rodeados inmediatamente por una tripulación bien armada”.

Con una parte tan pequeña de la población mundial vacunada (alrededor del 43% ha recibido al menos una vacuna, pero solo el 2% de los que viven en países de bajos ingresos lo ha hecho), el virus aún no tiene muchos incentivos para burlar al sistema inmunológico de los que han sido inoculados. “La evasión de vacunas no es lo que el virus está buscando en este momento”, explica Cooper. Es más fácil para los gérmenes buscar formas nuevas y mejoradas de infectar a los miles de millones de personas que aún no tienen esta inmunidad.

Aún así, nadie sabe qué mutaciones se avecinan y cuánto daño podrían causar. Vermund señala que el 95% de las personas en la Tierra pueden visitar otro lugar en 48 horas, dentro del período de incubación de COVID-19, por lo que una variante que emerge incluso en un área remota y de baja población puede convertirse en un problema global.

“Las mutaciones ocurren cuando hay replicación viral. Entonces, la mejor manera de detener las variantes futuras es limitar severamente la cantidad de replicación viral que está ocurriendo en el mundo”, expresa David Peaper, patólogo de Yale Medicine que dirige el Laboratorio de Microbiología Clínica del Hospital Yale New Haven. Y concluye: “Es por eso que vacunar a todos en el mundo es lo más importante que podemos hacer. Mientras exista el SARS-CoV-2 en cualquier parte del mundo, existe la posibilidad de que surjan variantes peligrosas”.

Con información de La Patilla