

# ¿Cómo evolucionan los virus?: El caso del *SARS-CoV-2* responsable de la pandemia COVID-19

Laura Conde-Ferrález, Guadalupe Ayora-Talavera

## Introducción

La pandemia COVID-19 (CoronaVirus Disease 19) que hemos sufrido, ha resultado ser una enorme oportunidad para la generación de conocimiento científico sobre los virus. Nunca antes en la historia de la ciencia se ha producido tanta información sobre un tema en tan corto tiempo (Tse et al. 2020). Entre la gran diversidad de disciplinas involucradas en su estudio, se encuentran las ciencias médicas y de la salud, las ciencias sociales y las tecnologías de la información y la comunicación, entre muchas otras (Mol y Hardon, 2020). Sin embargo, las ciencias biológicas indudablemente han sido muy enriquecidas durante la pandemia.

Un tema fundamental en virología es analizar la evolución de cada virus. Durante el desarrollo de la pandemia COVID-19 hemos sido testigos en tiempo real cómo los procesos virales ocasionan el surgimiento de nuevas variantes. El objetivo de este trabajo es presentar un panorama sobre la evolución de los virus, tomando como ejemplo el *SARS-CoV-2*.

## El *SARS CoV-2*: su origen y evolución

La familia de los coronavirus ha existido desde hace mucho tiempo. Algunos de sus miembros infectan animales, mientras que otros a los seres humanos. De hecho, de entre los coronavirus humanos que ocasionan enfermedades respiratorias se conocían los 229E (descubierto en 1966), OC43 (en 1967), NL63 (en 2004) y HKU1 (en 2005). Los efectos de estos virus en la salud suelen ser muy moderados, y pueden pasar desapercibidos como un resfriado estacional

(V'kovski et al. 2021). Por tanto, la mayoría de la gente nunca ha oído hablar de ellos, aunque es muy probable que los haya padecido.

En las últimas décadas, surgieron los coronavirus, como *SARS-CoV* (en 2002) y *MERS-CoV* (en 2012). Ambos infectan las vías respiratorias más bajas en humanos y, por lo tanto, son capaces de ocasionar enfermedades más graves e incluso la muerte (Singh y Yi 2021). En diciembre de 2019, se reportó en China un virus no identificado que se le nombró nuevo coronavirus *nCov19* (Huang et al. 2020). Después de unos meses de investigación, la comunidad científica estableció que se trataba de un virus parecido al responsable del SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, por sus siglas en inglés) detectado previamente y, por ello, se le nombró *SARS-CoV-2* (Zhu et al. 2020). Se supone que su origen es zoonótico (infección de animal hacia ser humano), pero aún no se sabe a ciencia cierta de qué animal se dio el salto para llegar al ser humano. Se ha sospechado que tal animal pudo ser el pangolín y el murciélago (Lau et al. 2020, Han 2020), entre otros animales silvestres, que han tenido contacto estrecho con el ser humano en los ‘mercados húmedos’ o por la pérdida de los hábitats naturales.

El *SARS-CoV-2* tiene genoma de ARN de una sola cadena sencilla en sentido positivo (con la misma orientación que un ARN mensajero), cuyo tamaño es de 29,000 nucleótidos (estructura fundamental básica de los ácidos nucleicos, como el ARN, que consta de un azúcar, un grupo fosfato y a una base nitrogenada), y codifica para 4 proteínas estructurales identificadas como de Envoltura (E), Espícula (S), Matriz (M) y Nucleoproteína (N). La Replicasa (ORF1a y ORF1b) codifica para 16 proteínas no estructurales con funciones clave para la transcripción y replicación del virus y para seis proteínas accesorias (Khailany et al. 2020)

La enfermedad ocasionada por *SARS-CoV-2*, llamada COVID-19, se propagó rápidamente hasta ser declarada pandemia por la OMS en marzo de 2020, y la comunidad científica se volcó a su estudio secuenciando los genomas de los virus de varias partes del mundo para conocer cómo evolucionaban. Al día de hoy (mayo 3, 2022) se han logrado secuenciar 10,640,131 genomas del *SARS-CoV-2* de acuerdo con GISAID (<https://www.gisaid.org>). El primer virus aislado y caracterizado genómicamente fue *Wuhan-Hu-1/2019* (<https://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>), y a sólo un mes de su identificación se detectó su primera variante, la cual adquirió una substitución A614G

(el aminoácido alanina cambió por una glicina en la posición 614) de la proteína S. Para abril de 2020, la variante ya era dominante en toda Europa, extendiéndose posteriormente en todo el mundo (Volz et al. 2021).

### ¿Cómo surgen las variantes virales?

Durante la replicación del genoma (proceso de multiplicación de las partículas virales en el interior de la célula hospedadora) de todos los virus pueden ocurrir errores o mutaciones (Domingo et al. 2021), sobre todo en el caso de los virus cuyo material genético es ARN, porque las enzimas encargadas de su replicación, llamadas polimerasas dependientes de ARN (RpdR), carecen de la capacidad de corrección de tales errores. Además, en algunas condiciones especiales uno o varios genes completos pueden ser intercambiados, o recombinados, entre virus de origen diferente, lo que puede producir un virus con nuevas características. Esto ha sucedido en epidemias históricas y se cree que ocurrió para el surgimiento del *SARS-CoV-2* (Singh y Yi 2021).

Una vez que surge un nuevo virus, comienzan a acumularse las mutaciones en cada ciclo de replicación y, en conjunto con una serie de presiones selectivas, se irá dirigiendo la evolución del virus y serán seleccionadas las nuevas versiones que les permitan permanecer en la población y seguir propagándose exitosamente (Holmes 2009). Sorprendentemente, los coronavirus, aunque son virus de ARN, sí cuentan con los mecanismos capaces de corregir los errores en la replicación. Esto les permite mantener un genoma bastante grande que, de lo contrario, podría acumular demasiados errores, surgir genomas defectuosos y tender hacia la extinción (V'kovski et al. 2021). A pesar de este mecanismo de control de calidad, surgen algunas diferencias entre los ciclos de replicación. De hecho, se considera que los coronavirus tienen una “baja tasa de mutación”. Pero aquí juegan un papel muy importante la inmensa población que ha sido infectada por el *SARS-CoV-2* y el largo período que ha durado la pandemia, lo que ha favorecido que surjan mutaciones puntuales (llamadas *SNPs*, por sus siglas en inglés) que pueden mantenerse en la población dadas las presiones selectivas y dan lugar a grandes grupos con un ancestro común (o clados filogenéticos) (Rambaut et al. 2020). Durante la primera fase de la pandemia, se reportó una tasa de mutación de unos 22 nucleótidos por genoma/año (Luo et al. 2021).

Las variantes para el *SARS-CoV-2* hacen referencia a aquellos genomas que tienen un conjunto particular de mutaciones. Cuando la misma mutación aparece en dos variantes, implica que los dos virus se han derivado del mismo ancestro dando lugar a los linajes (Figura 1).

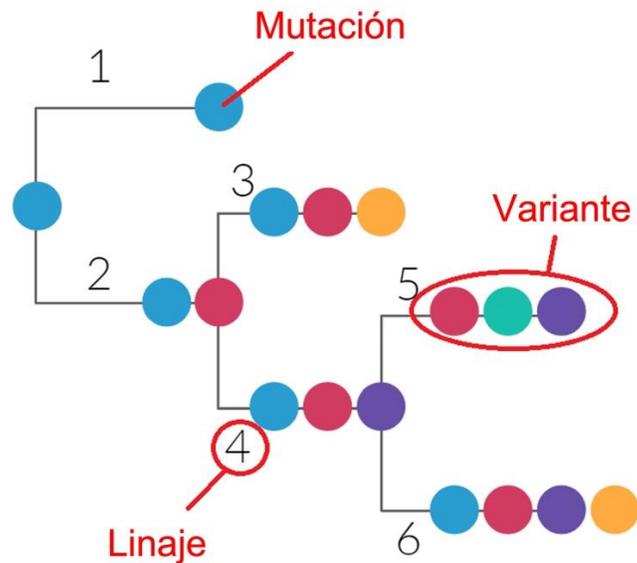


Figura 1. Representación de un árbol filogenético (diagrama que representa las relaciones evolutivas entre organismos). Cada círculo representa un genoma y los colores representan que los genomas contienen la misma mutación o mutaciones. Imagen tomada de <https://outbreak.info/situation-reports/caveats> (Mullen et al. 2020).

Al distribuirse en diferentes regiones geográficas y someterse a una diversidad de presiones selectivas, las variantes virales van permaneciendo de acuerdo con las características óptimas para continuar infectando hospederos. Esto quiere decir que las variantes virales que cuentan con una mayor adecuación irán desplazando a las otras variantes circulantes que incluso llegan a desaparecer.

### Clasificación de las variantes del *SARS-CoV-2*

A raíz de la gran cantidad de genomas disponibles alrededor del mundo, varios grupos de investigadores internacionales establecieron sistemas de clasificación. Se estableció el sistema de nomenclatura en clados (Nextstrain, <https://nextstrain.org/ncov/open/global/6m>) basado en Hadfield et al. (2018), que consiste en asignar el año de su detección y una letra. Es

así que se han descrito 27 clados, dos para 2019, 10 para 2020, 13 para 2021 y dos en lo que va de 2022 (Figura 2).

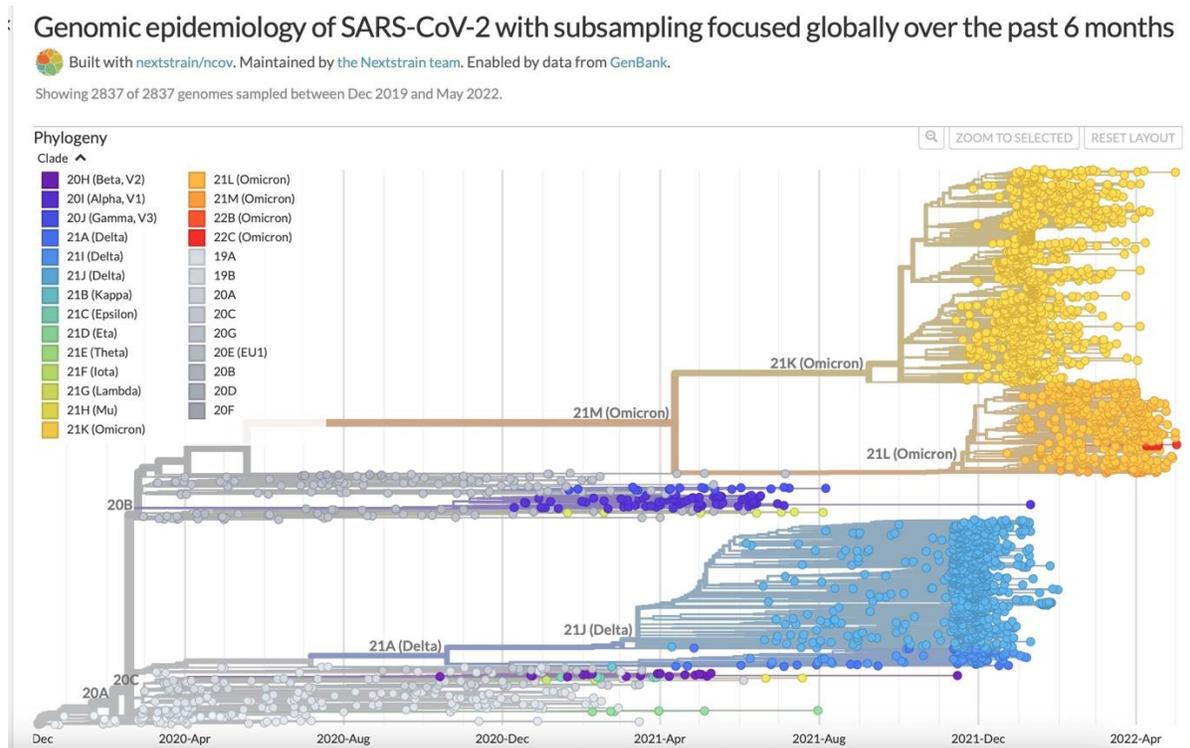


Figura 2. Clasificación en clados del *SARS-CoV-2* de acuerdo a Nextstrain. Árbol filogenético que muestra la evolución del virus. Cada punto de color corresponde a una secuencia de genoma completo. Los clados descritos están indicados en la leyenda (Imagen tomada del sitio <https://nextstrain.org/ncov/open/global/6m> el 12 de mayo de 2022).

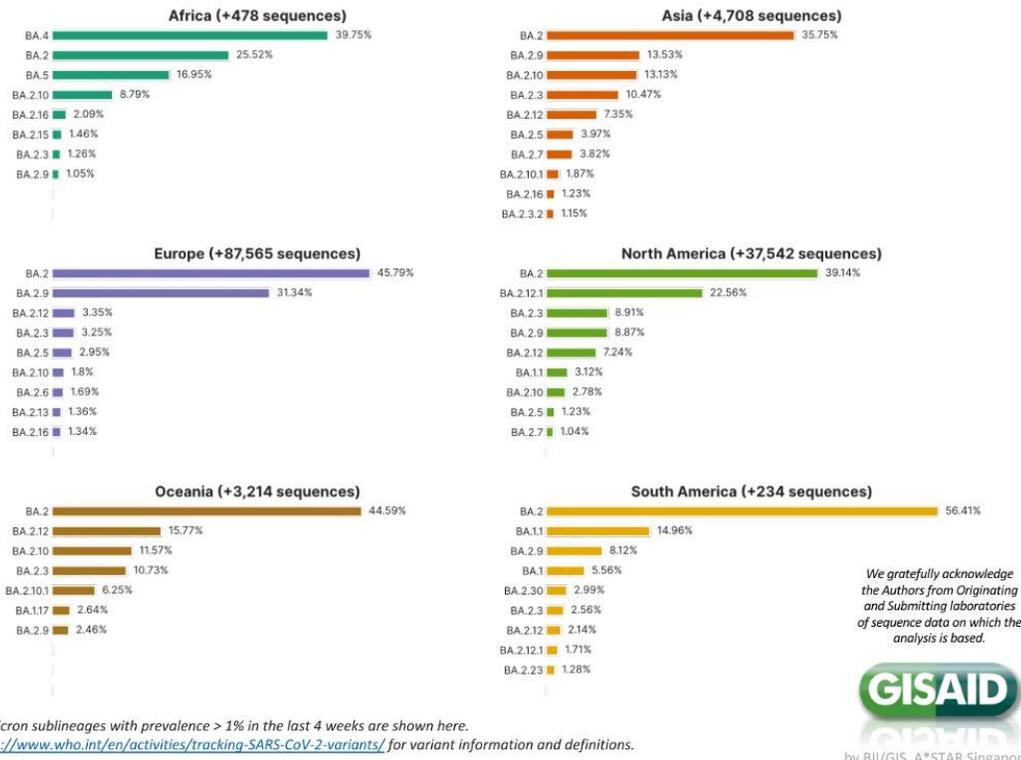
Otro sistema de clasificación es el de Rambaut et al. (2020), quienes propusieron el sistema de clasificación por linajes. Se utiliza como nombre “Pangolin”, por el mamífero del que se sospechó inicialmente sea la fuente de origen del *SARS-CoV-2*. En este sistema “Pangolin” (<https://cov-lineages.org/resources/pangolin.html>), se han descrito hasta la fecha más de 1,300 linajes que representan la diversidad genética total del virus, aunque muchos de ellos son genéticamente similares entre ellos. Los nuevos linajes de la nomenclatura Pango son designados sólo si el linaje contiene un número suficiente de secuencias con cobertura total del genoma. Éstos han sido descritos con las letras del abecedario y números (O’Toole et al. 2022).



La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un sistema de clasificación utilizando las letras del alfabeto griego, identificando aquellas variantes que, por sus características, se consideraron de cuidado o de preocupación (VOC, por sus siglas en inglés, *Variants of Concern*) y las variantes de interés (VOI, por sus siglas en inglés, *Variants of Interest*) (<https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>).

De acuerdo a los criterios de la OMS, VOI presenta cambios en el genoma que afectan sus características y comportamiento y dan lugar a una transmisión significativa en la comunidad con frecuencia creciente, o que pudiera representar un nuevo riesgo a la salud pública por sus características. En contraste, VOC se asocia ya sea a un aumento de la transmisibilidad, un cambio perjudicial en la epidemiología, aumento de virulencia o cambio de la presentación clínica de la enfermedad y/o una disminución de la eficacia de las medidas de salud pública (OMS 2022). Con base en estas características, se describieron ocho VOI y cinco VOC. Actualmente, a dos años del inicio de la pandemia COVID-19, sólo se encuentra circulando de manera dominante en el mundo un VOC Omicrón, con sus sublinajes BA.2, BA.4 y BA.5 (Figura 4).

**Regional trends of Omicron variant sublineages in sequences collected from 2022-04-12 to 2022-05-10**



**Figura 4.** Porcentaje y distribución VOC Omicrón, y sublinajes, en el mundo por regiones geográficas. Imagen tomada del sitio <https://www.epicov.org/epi3/cfrontend#> el 13 de mayo de 2022.

### Implicaciones prácticas

El monitoreo de las variantes virales es de suma importancia para conocer a nivel genotípico (secuencias de los genomas) y fenotípico (cómo se comporta el virus) el avance de la pandemia COVID-19. Es necesario caracterizar continuamente la relación de las variantes con los mecanismos de patogenicidad. Por ejemplo, es necesario verificar si estos cambios pueden modificar la severidad clínica o la transmisibilidad del virus. Por otra parte, es importante conocer los sitios del genoma en los que se presentan las mutaciones pues podrían coincidir con los sitios blanco de las pruebas diagnósticas, lo que representaría obtener falsos negativos. Por lo tanto, las pruebas diagnósticas deben ser evaluadas continuamente y ajustadas en su caso. Es también importante conocer las implicaciones con respecto a la inmunidad que confieren las vacunas disponibles actualmente y determinar en qué medida las variantes escapan a dicha inmunidad. La información sobre las variantes permitirá idealmente predecir

el surgimiento de nuevas mutaciones y anticipar su comportamiento para un mejor manejo de la pandemia.

En México, la instancia encargada de la vigilancia epidemiológica es el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE). El Laboratorio de Virología del CIR-Biomédicas, de la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY), como laboratorio certificado por el InDRE, participa en el monitoreo de variantes virales por medio de la secuenciación de los genomas que circulan en Yucatán. Para mayo de 2022, el CIR-Biomédicas de UADY ha contribuido con más de 600 secuencias virales.

## Conclusiones

En toda la historia de las pandemias que han aquejado a la humanidad, nunca se había contado con tanta información científica que la analice en tiempo real como en el caso del *SARS-CoV-2* responsable de COVID-19. Los esfuerzos científicos en conjunto a nivel mundial han rendido fruto desarrollando sistemas de clasificación robustos, organizando la información generada y haciéndola disponible de forma abierta hacia el público. El reto de la comunidad científica continúa en el monitoreo de la evolución de las variantes del *SARS-CoV-2* y en la generación de conocimiento básico y aplicado para el manejo clínico y epidemiológico de COVID-19. Se destaca la importancia del trabajo científico multidisciplinario y de atención biomédica y la colaboración internacional para alcanzar grandes logros sin precedentes.

Laboratorio de Virología, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Unidad Biomédica. Universidad Autónoma de Yucatán.  
Correspondencia: [laura.conde@correo.uady.mx](mailto:laura.conde@correo.uady.mx)

Conde-Ferrández L, Ayora-Talavera G. 2022. ¿Cómo evolucionan los virus?: El caso del *SARS-CoV-2* responsable de la pandemia COVID-19. *Bioagrobiencias* 15(1S): 55-64.

## Referencias

Domingo E, García-Crespo C, Lobo-Vega R y Perales C. 2021. Mutation rates, mutation frequencies, and proofreading-repair activities in RNA virus genetics. *Viruses* 13(9):1882. 1882.

- Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, Sagulenko P, Bedford T, y Neher RA. 2018. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics* 34(23): 4121-4123.
- Han GZ. 2020. Pangolins harbor SARS-CoV-2-related coronaviruses. *Trends in Microbiology* 28(7): 515-517.
- Holmes EC. 2009. The evolutionary genetics of emerging viruses. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics* 40: 353-372.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395:497-506.
- Khailany RA, Safdar M y Ozaslan M. 2020. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*, 19, 100682.
- Lau SKP, Luk HKH, Wong ACP, Li KSM, Zhu L, He Z, Fung J, Chan TTY, Fung KSC y Woo PCY. 2020. Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases* 26(7):1542-1547.
- Luo R, Delaunay-Moisan A, Timmis K y Danchin A. 2021. SARS-CoV-2 biology and variants: anticipation of viral evolution and what needs to be done. *Environmental Microbiology* 23(5): 2339-2363.
- Mol A y Hardon A 2020. What COVID-19 may teach us about interdisciplinarity. *BMJ Global Health* 5(12):e004375.
- Mullen J.L. , Tsueng G, Latif AA, Alkuzweny M, Cano M, Haag E, Zhou J, Zeller M, Hufbauer E, Matteson N, Andersen KG, Wu C, Su AI, Gangavarapu K y Hughes LD. 2020. Center for Viral Systems Biology. *Outbreak.info*. online: <https://outbreak.info/>
- O'Toole Á, Pybus OG, Abram M.E, Kelly EJ y Rambaut A. 2022. Pango lineage designation and assignment using SARS-CoV-2 spike gene nucleotide sequences. *BMC Genomics* 23:, 121.
- OMS (Organización Mundial de la Salud, 22 de febrero de 2022). Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. Fecha de consulta 14 de mayo 2022 en <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, du Plessis L y Pybus OG. 2020. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology* 5(11): 1403-1407.
- Singh D y Yi SV. 2021. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Experimental & Molecular Medicine* 53(4): 537-547.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, Duan Y, Zhang H, Wang Y, Qian Z, Cui J y Lu J. 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review* 7(6): 1012-1023.
- Tse EG, Klug DM y Todd MH. 2020. Open science approaches to COVID-19. *F1000Research* 25;9:1043.
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H y Thiel V. 2021. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology* 19(3): 155-170.
- Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O'Toole A, et al. 2021. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell* 184:64e75. e11
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B y Song J. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine* 382:727-733.