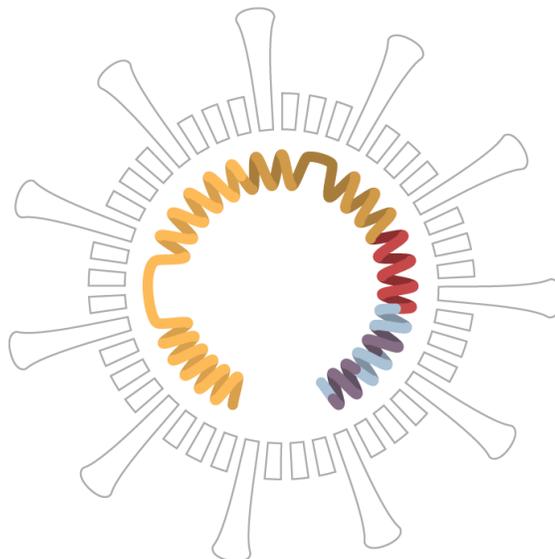


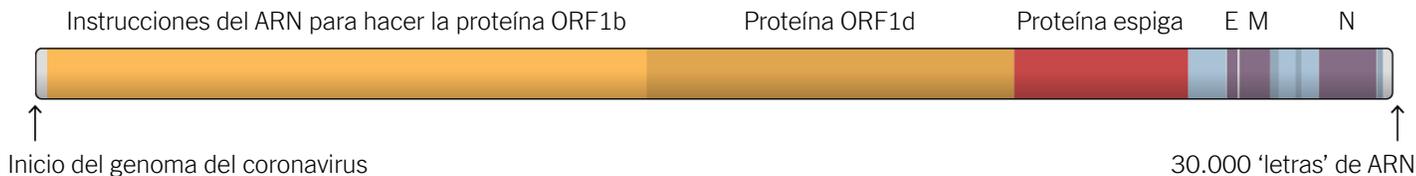
Ási muta y se propaga el coronavirus

Por Jonathan Corum y Carl Zimmer April 30, 2020



El genoma del coronavirus

El coronavirus es una membrana oleosa repleta de instrucciones genéticas para hacer millones de copias de sí misma. Las instrucciones están codificadas en 30.000 “letras” de ARN — a, c, g y u — que la célula infectada lee y traduce a muchos tipos de proteínas virales.



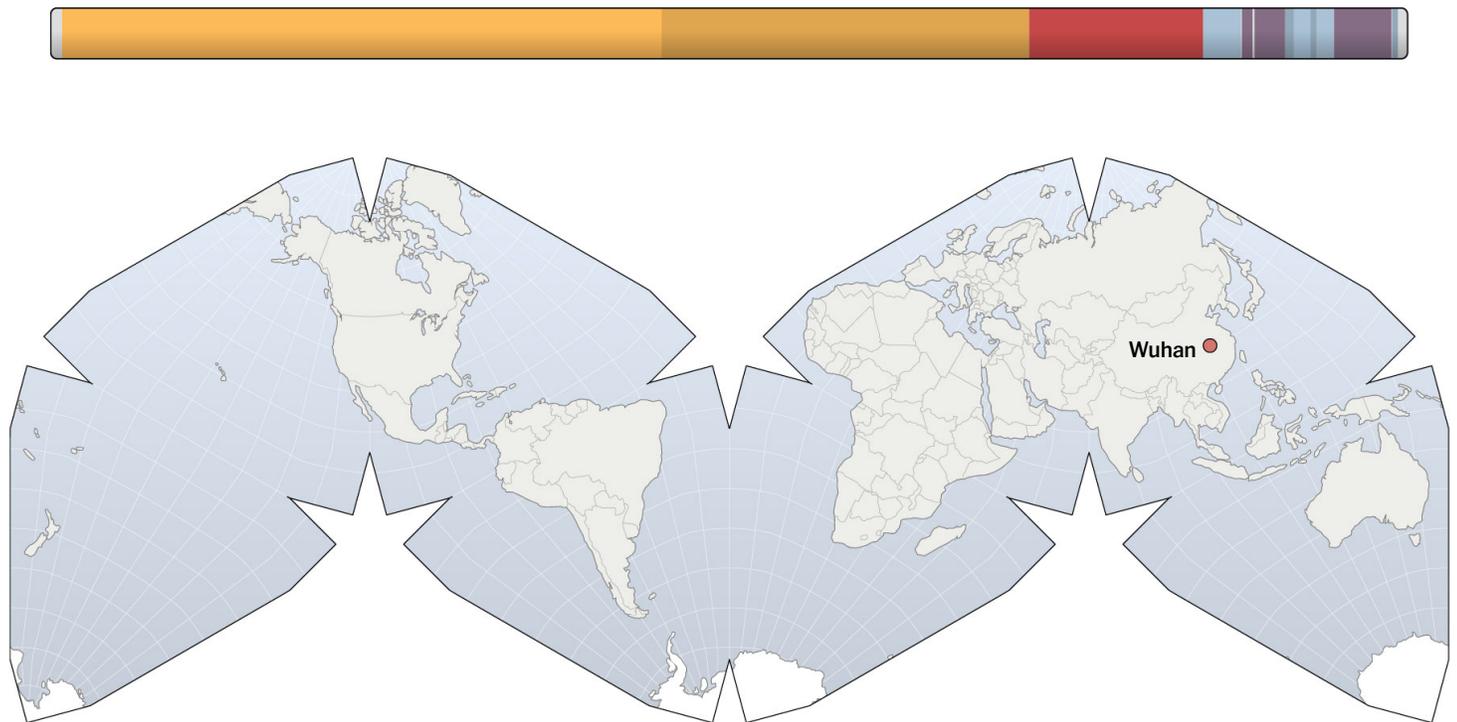
Un nuevo coronavirus

26 de diciembre

En diciembre apareció un grupo de casos de una neumonía misteriosa alrededor de un mercado de mariscos en Wuhan, China. A inicios de enero, los investigadores secuenciaron el primer genoma de un nuevo

coronavirus, que aislaron en un hombre que trabajaba en el mercado. Ese primer genoma se convirtió en la referencia para que los científicos rastreen el virus SARS-CoV-2 mientras se propaga por el mundo.

Genoma **Wuhan-Hu-1**, tomado el 26 de diciembre de uno de los primeros pacientes en Wuhan



Un error tipográfico en el ARN

8 de enero

Una célula infectada por un coronavirus libera millones de nuevos virus, todos con copias del genoma original. A medida que la célula copia ese genoma, a veces comete errores, que generalmente consisten en una sola letra equivocada. Estos errores tipográficos son llamados mutaciones. Mientras los coronavirus se propagan de persona a persona, acumulan más mutaciones al azar.

El genoma a continuación viene de otro de los primeros pacientes de Wuhan y era idéntico al primer caso, excepto por una mutación. La letra 186 del ARN era u en lugar de c.

Genoma **WH-09**, tomado el 8 de enero de otro paciente en Wuhan



Cuando los investigadores compararon varios genomas del grupo de casos de Wuhan encontraron solo unas pocas mutaciones nuevas, lo que sugiere que los diferentes genomas descendieron de un ancestro común reciente. Los virus acumulan nuevas mutaciones a un ritmo más o menos regular, por lo que los científicos pudieron calcular que el origen del brote fue en China, en algún momento de noviembre de 2019.

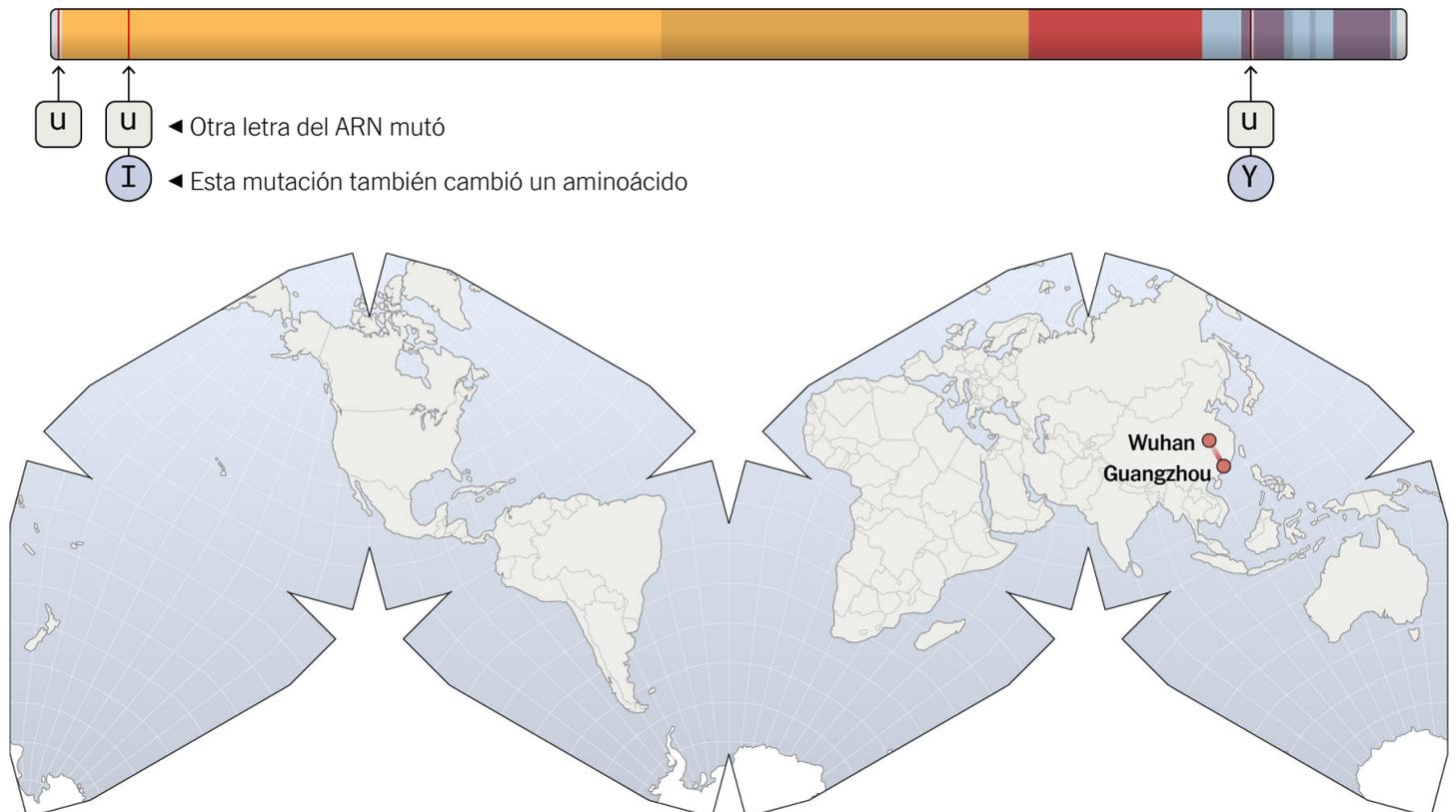
Un descendiente, dos mutaciones más

27 de febrero

Fuera de Wuhan, la misma mutación en la letra 186 del ARN se encontró en solo otra muestra, que se recolectó siete semanas después a 965 kilómetros al sur, en Guangzhou, China. La muestra de Guangzhou podría ser descendiente directa de la primera muestra de Wuhan. O podrían ser primos virales que comparten un ancestro común.

Durante esas siete semanas, el linaje de Guangzhou saltó de persona a persona y pasó por varias generaciones de nuevos virus. Y en el camino, desarrolló dos nuevas mutaciones: dos letras más del ARN cambiaron a u.

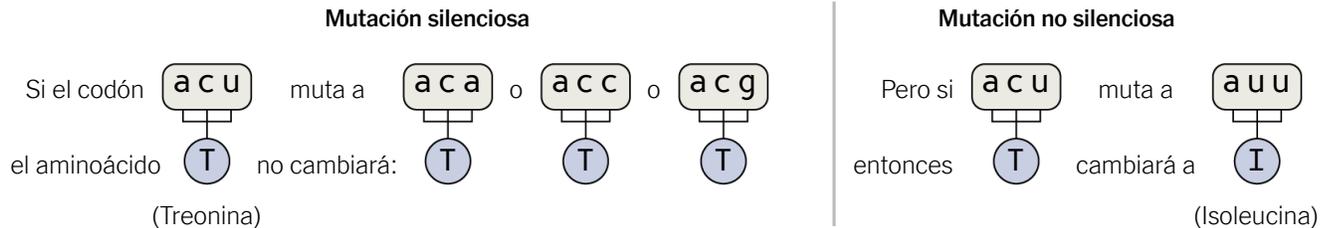
Genoma **GZMU0030**, tomado el 27 de febrero en Guangzhou



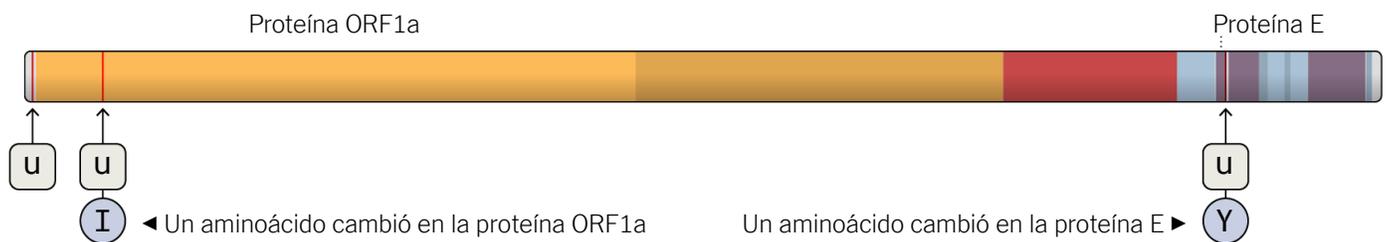
¿Cuándo importan las mutaciones?

Las mutaciones a menudo cambiarán un gen sin cambiar la proteína que codifica.

Las proteínas son largas cadenas de aminoácidos plegadas en diferentes formas. Cada aminoácido está codificado por tres letras genéticas, pero, en muchos casos, una mutación a la tercera letra de un trío seguirá codificando el mismo aminoácido. Estas “mutaciones silenciosas” no cambian la proteína resultante.



Las mutaciones “no silenciosas” sí cambian la secuencia de una proteína, y la muestra del coronavirus de Guangzhou obtuvo dos mutaciones no silenciosas.

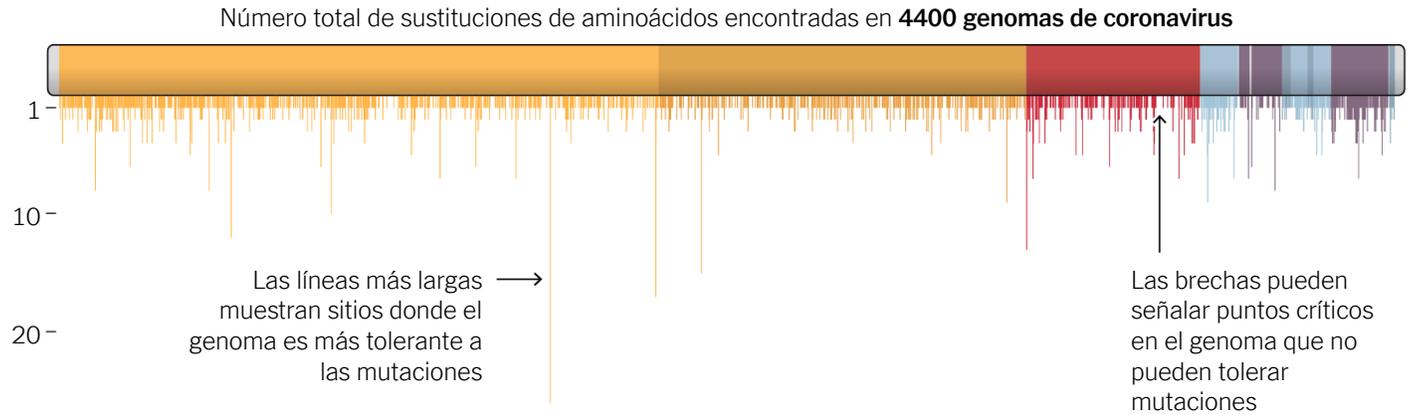


Pero las proteínas pueden estar formadas por cientos o miles de aminoácidos. Cambiar un solo aminoácido a menudo no tiene un efecto notable en su forma o en su funcionamiento.

Algunas mutaciones desaparecen; otras se propagan

Con el paso de los meses, parte del genoma del coronavirus ha ganado muchas mutaciones. Otra ha ganado pocas, o ninguna. Esta sorprendente variación puede contener pistas importantes sobre la biología del coronavirus.

Las partes del genoma que han acumulado muchas mutaciones son más flexibles. Pueden tolerar cambios en su secuencia genética sin causar daño al virus. Las partes con pocas mutaciones son más frágiles. Las mutaciones en esas partes pueden destruir el coronavirus al causar cambios catastróficos en sus proteínas. Esas regiones esenciales pueden ser objetivos especialmente adecuados para atacarlo con medicamentos antivirales.

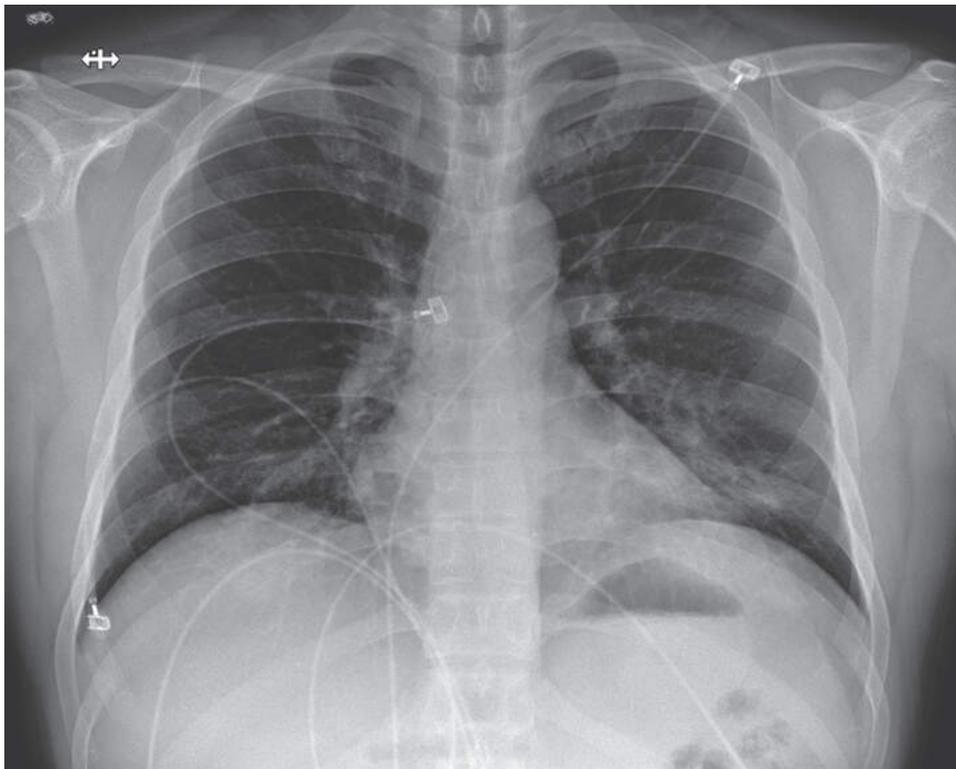


Las mutaciones que se van acumulando en los genomas del coronavirus permiten a los científicos rastrear la propagación de la COVID-19 alrededor del mundo.

El primer caso estadounidense

15 de enero

El 15 de enero, un hombre voló a su casa en el área de Seattle después de visitar a su familia en Wuhan. Después de unos pocos días con síntomas leves, dio positivo por coronavirus. Se convirtió en el primer caso confirmado de la COVID-19 en Estados Unidos.



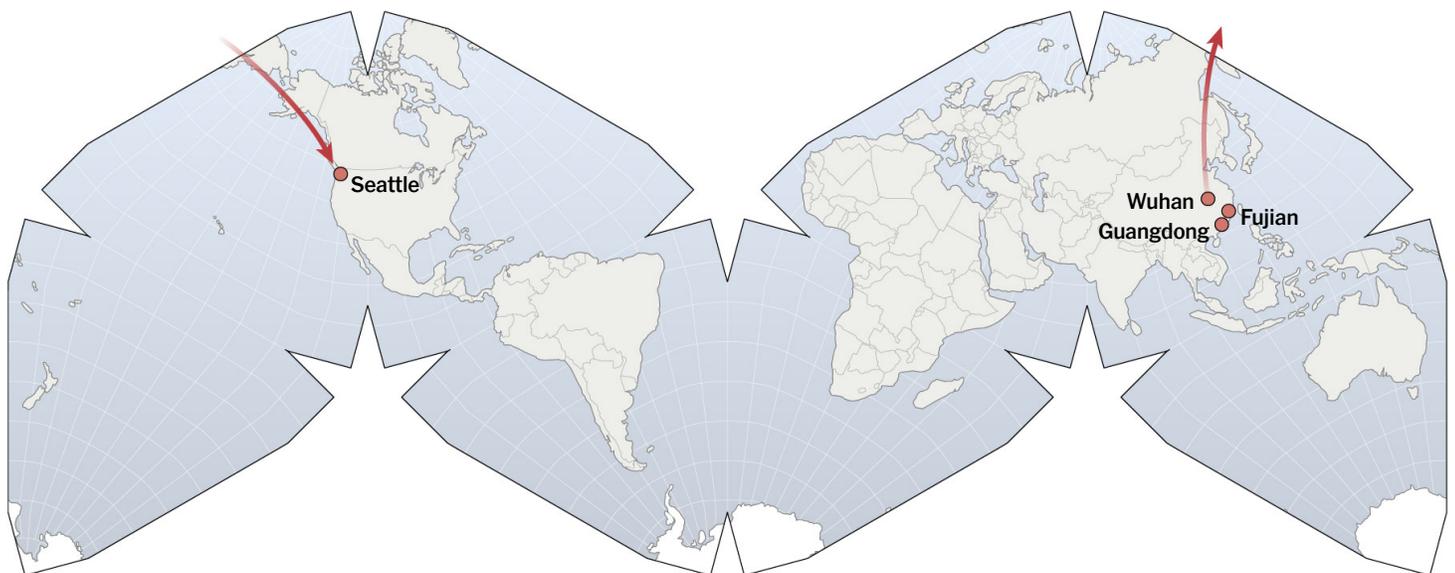
Una radiografía de los pulmones del paciente mostró neumonía. NEJM

El genoma de su virus contenía tres mutaciones de una sola letra, también encontrada en el virus en China. Esas mutaciones permitieron a los científicos rastrear la infección del hombre hasta su origen.

Genoma **WA1**, tomado el 19 de enero de un hombre en el área de Seattle que visitó Wuhan



Genomas idénticos tomados el 21 de enero en las provincias de **Fujian** y **Guangdong**

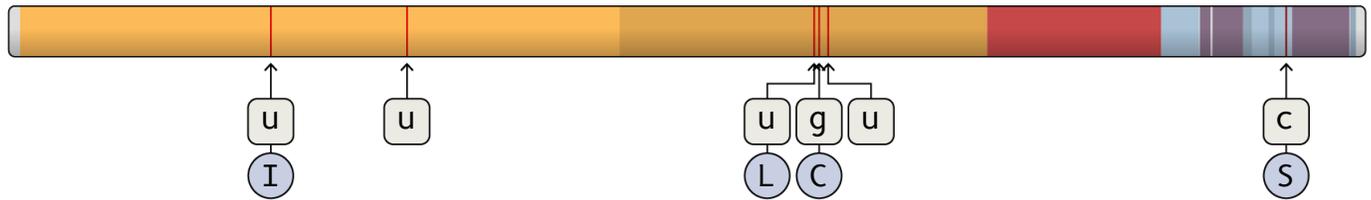


La epidemia oculta de Seattle

24 de febrero

Cinco semanas después, un estudiante de la escuela secundaria Henry M. Jackson en el condado de Snohomish County, Washington, desarrolló síntomas similares a los de la gripe. Una muestra de su nariz reveló que tenía la COVID-19. Los científicos secuenciaron el genoma a partir de su muestra de coronavirus y encontraron que compartía las mismas mutaciones distintivas encontradas en el primer caso en Washington, pero que también tenía tres mutaciones adicionales.

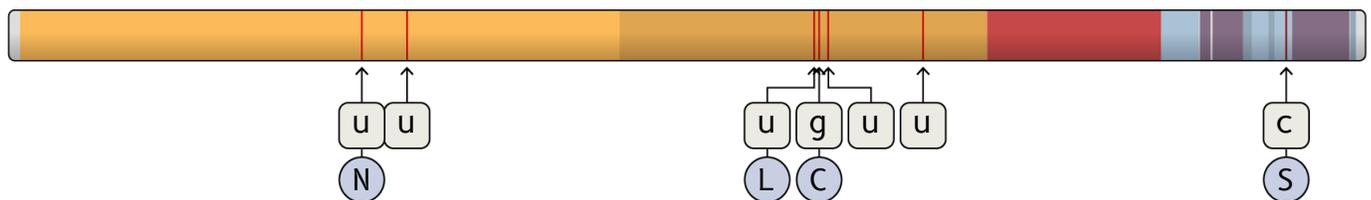
Genoma **WA2**, tomado el 24 de febrero de un estudiante de secundaria en el área de Seattle



Esta combinación de viejas y nuevas mutaciones sugerían que el estudiante no se había contagiado de alguien que había llegado recientemente de otro país. En cambio, el coronavirus probablemente estuvo circulando sin ser detectado en el área de Seattle durante aproximadamente cinco semanas, desde mediados de enero.

A partir de entonces, los virus con un vínculo genético al grupo de Washington han aparecido en al menos 14 estados de Estados Unidos y varios países, así como en nueve casos del crucero Grand Princess.

Genoma tomado el 5 de marzo de dos pasajeros del **crucero Grand Princess**



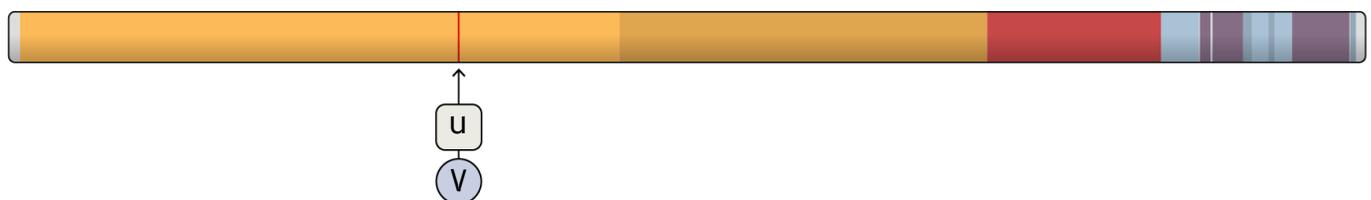
Transmisión temprana en California

26 de febrero

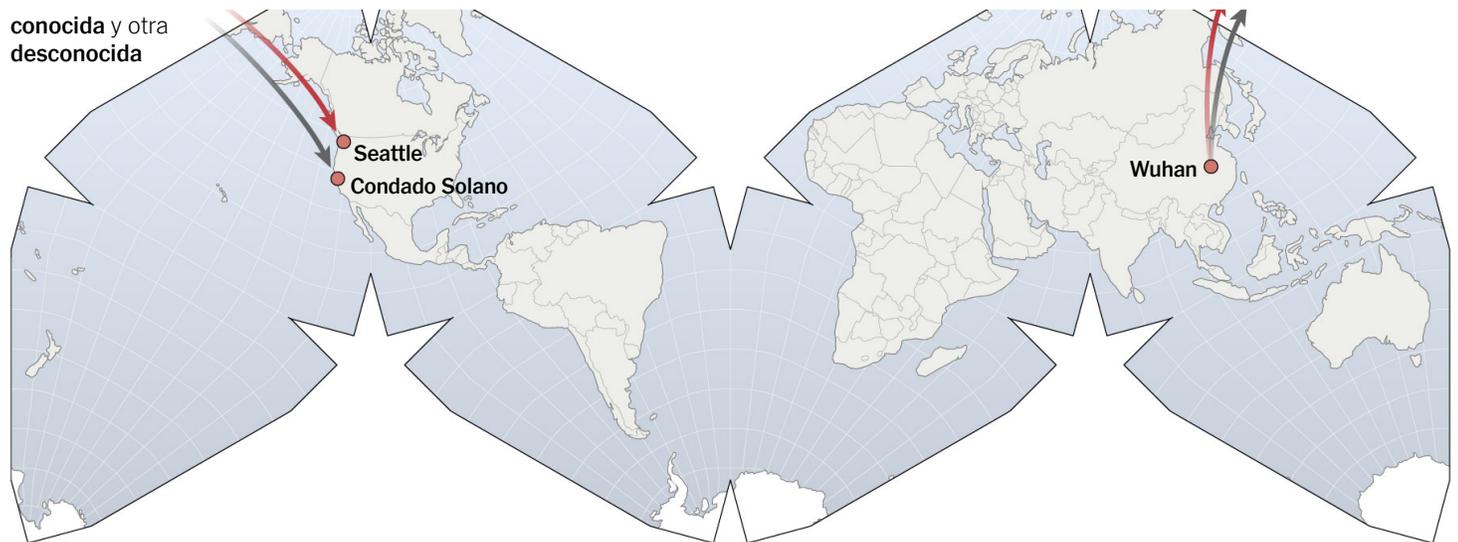
Una versión diferente del coronavirus también circulaba subrepticamente en California. El 26 de febrero, el CDC anunció que un paciente en el condado de Solano, sin vínculos conocidos con ningún caso anterior ni viajes al extranjero había dado positivo.

Una muestra tomada al día siguiente reveló que el virus no tenía las mutaciones distintivas encontradas en el estado de Washington. En cambio, tenía una única mutación que lo distinguía del genoma original de Wuhan. Eso indica que llegó a California de China a través de una introducción separada.

Genoma **UC4**, tomado el 27 de febrero de un paciente que vivía en el condado de Solano, California

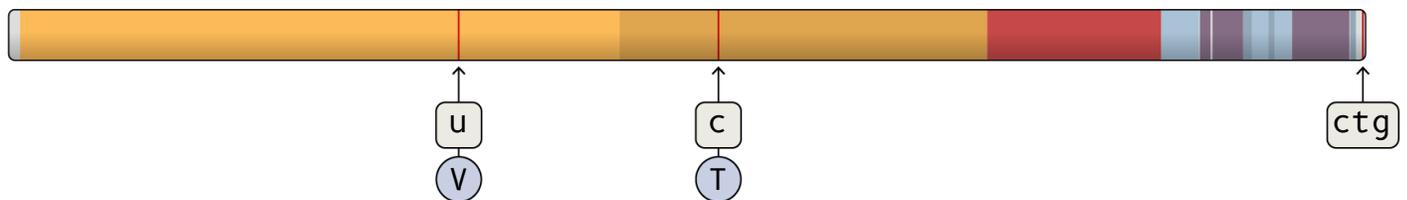


conocida y otra
desconocida



Dos trabajadores de la salud que cuidaron al paciente también se enfermaron. Junto con la mutación del paciente, sus muestras tenían mutaciones adicionales.

Genoma **UC2**, tomado el 27 de febrero de un trabajador de la salud que cuidó del paciente



Un torrente de virus

En enero y febrero, más personas llegaron a Estados Unidos con sus propios coronavirus. Algunos virus portaban mutaciones que indicaban que habían llegado de China u otras partes de Asia. Pero en Nueva York, la mayoría de virus que los investigadores aislaron tenían coincidencias genéticas con los virus que circulaban en Europa.

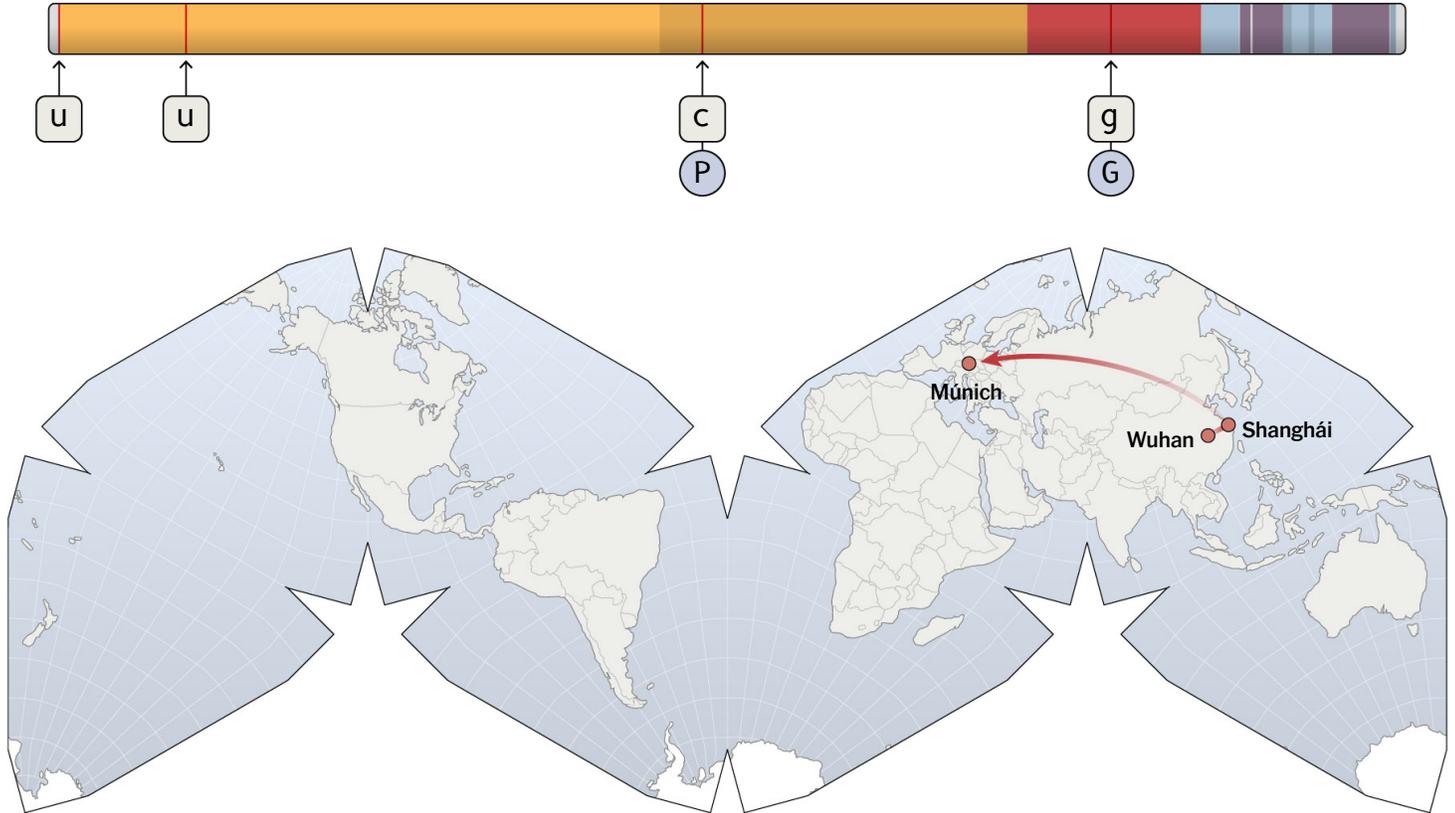
De Shanghái a Múnich

19 de enero

El 19 de enero — el mismo día que el primer paciente de Washington dio positivo para el coronavirus— una mujer de Shanghái aterrizó en Múnich. No mucho antes de su viaje, sus padres, de Wuhan, la habían visitado. Cuando llegó a Múnich solo sintió síntomas leves, que ella atribuyó al jet lag.

La mujer era empleada de un proveedor alemán de autopartes. El día después de llegar a Múnich, asistió a una reunión de la compañía. Varios otros empleados que estuvieron en la reunión se enfermaron de COVID-19. El genoma del coronavirus de un alemán que participó en la reunión tenía mutaciones que lo vinculaban a China.

Genoma **BavPat1**, tomado el 28 de enero de un hombre de negocios alemán en el área de Múnich



Versiones genéticamente similares del virus se propagaron más tarde por otras partes de Europa, pero no queda claro si procedían de este conjunto de casos o de alguna importación distinta.

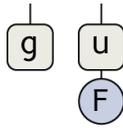
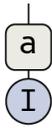
Bienvenido a Nueva York

1 de marzo

El primer caso confirmado de COVID-19 en Nueva York fue anunciado el 1 de marzo, después de que una mujer que vivía en Manhattan se infectó al visitar Irán. De todos los virus que los científicos han estudiado desde entonces en Nueva York, ninguno tiene las mutaciones en el genoma de su coronavirus. Eso indica que su infección no formaba parte de una cadena continua de transmisiones.

Genoma **NY1-PV08001**, tomado el 29 de febrero de una mujer en Nueva York que viajó a Irán

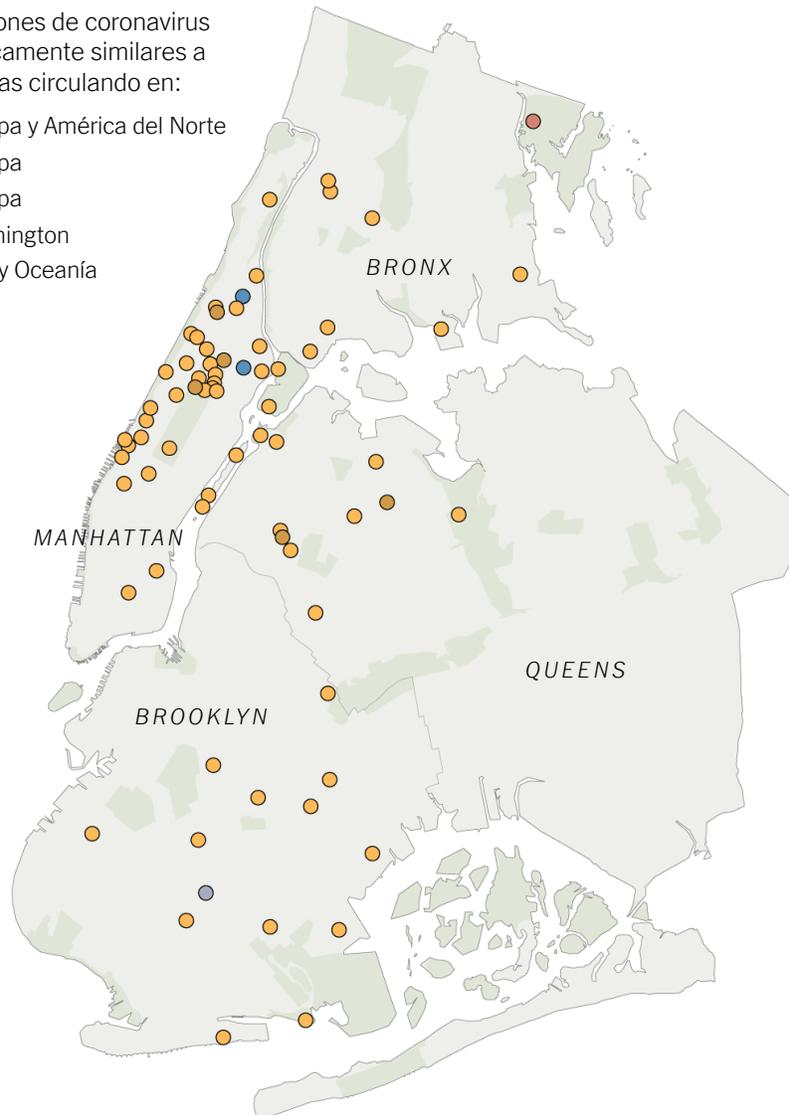




En cambio, la mayoría de los coronavirus de Nueva York que los científicos han secuenciado muestran vínculos genéticos con los coronavirus en Europa. Otros vienen de Asia, y hay otros que pueden haber llegado de distintas partes de Estados Unidos.

Infecciones de coronavirus genéticamente similares a muestras circulando en:

- Europa y América del Norte
- Europa
- Europa
- Washington
- Asia y Oceanía

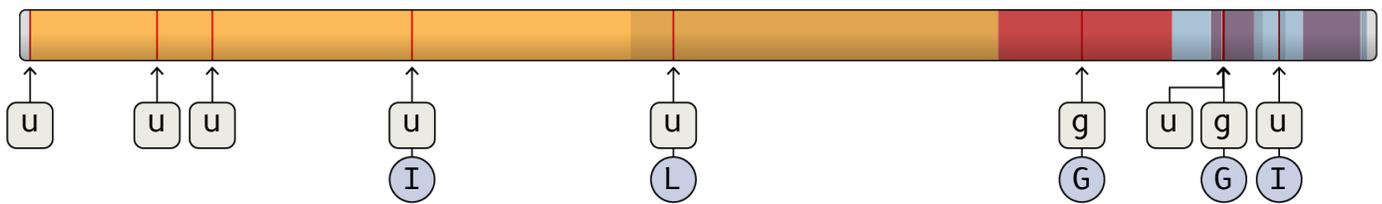


Reintroducciones y deportaciones

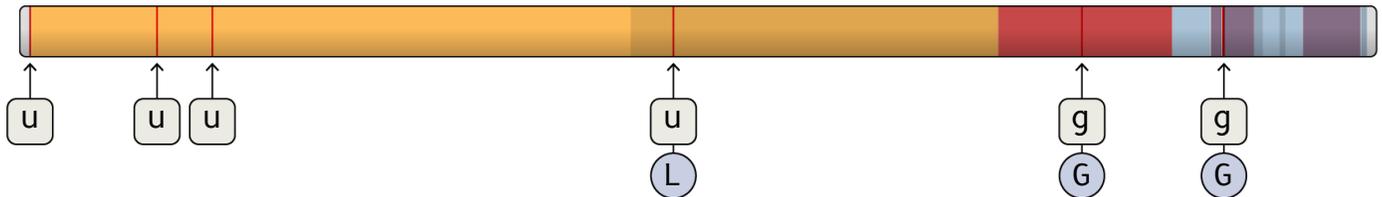
Marzo y abril

Pronto, Estados Unidos y Europa se convirtieron en nuevas fuentes de introducción para otros países. Decenas de guatemaltecos enviados en vuelos de deportación desde Estados Unidos luego dieron positivo para el virus, y los coronavirus que transportan mutaciones que surgieron en Europa se han reintroducido en Asia.

Genoma **BJ2460**, una de las tres muestras idénticas tomadas el 14 de marzo en Pekín



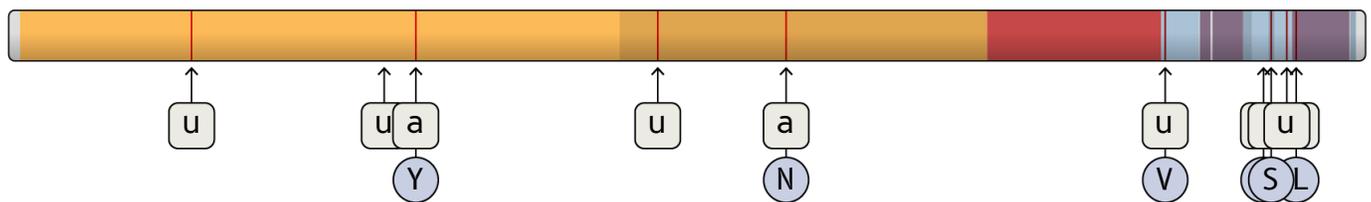
Un genoma casi idéntico se encontró en tres personas en **Bélgica**, las muestras se tomaron entre el 13 y el 20 de marzo



Un virus de mutación lenta

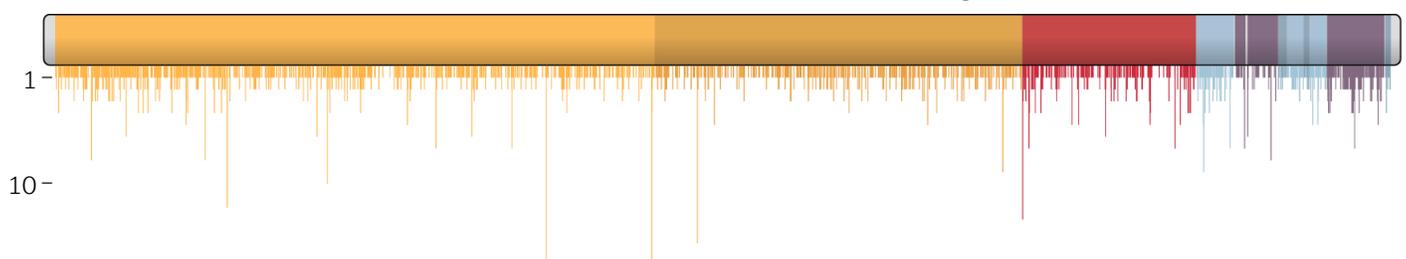
En este punto de la pandemia, los genomas de coronavirus con 10 o menos mutaciones son comunes, y solo un pequeño número tiene más de 20 mutaciones, que es todavía menos de una décima parte del porcentaje del genoma.

Genoma **VIC995**, tomado el 31 de marzo de una mujer en Victoria, Australia



Con el tiempo, los virus pueden evolucionar a nuevas cepas. En otras palabras: a linajes virales que son significativamente diferentes entre sí. Desde enero, los investigadores han secuenciado muchos miles de genomas de SARS-CoV-2 y rastreado todas las mutaciones que han surgido. Hasta ahora, no han encontrado evidencia convincente de que las mutaciones hayan tenido un cambio significativo en cómo nos afecta el virus.

Número total de sustituciones de aminoácidos encontradas en **4400 genomas de coronavirus**



De hecho, los investigadores han encontrado que el coronavirus está mutando de manera relativamente lenta en comparación con otros virus. Cada mes, un linaje de coronavirus puede adquirir solo dos mutaciones de una letra.

En el futuro, el coronavirus puede incorporar algunas mutaciones que lo ayuden a evadir nuestro sistema inmunitario. Pero la lenta tasa de mutación del coronavirus significa que estos cambios surgirán en el transcurso de los años.

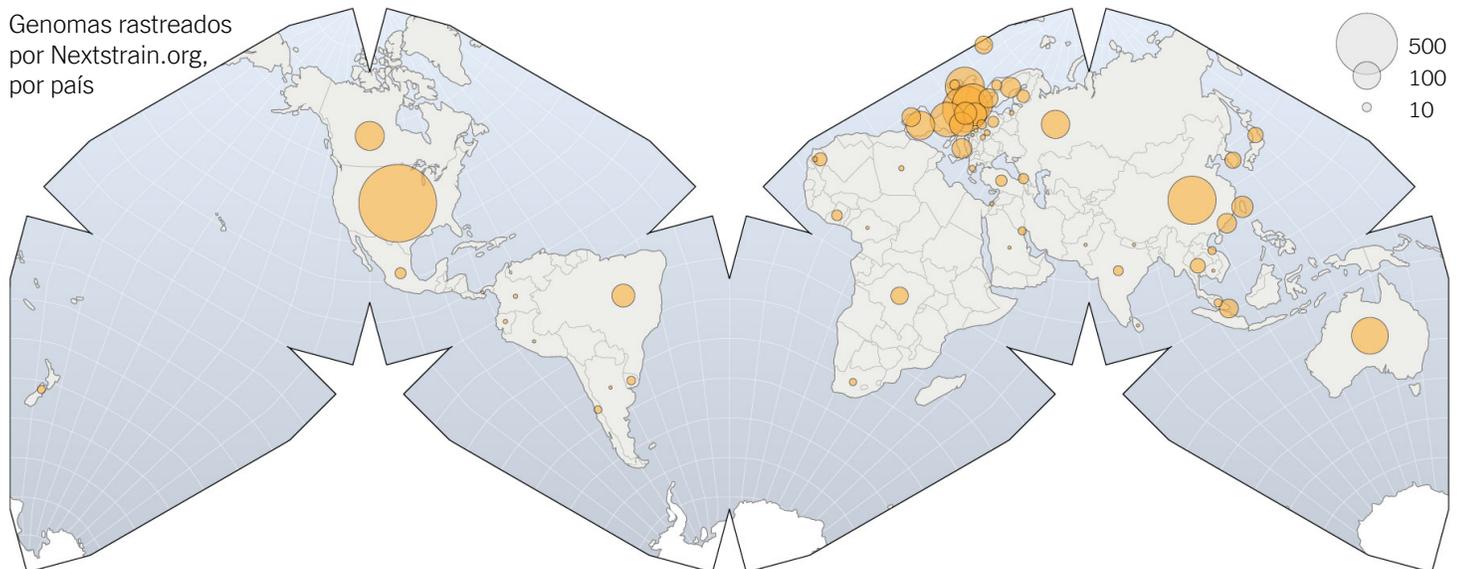
Eso es un buen augurio para las vacunas actualmente en desarrollo para la COVID-19. Si las personas se vacunan en 2021 contra el nuevo coronavirus, quizás puedan disfrutar de una protección que dure años.

Lo que no sabemos

Los investigadores solo han secuenciado una pequeña fracción de los coronavirus que hoy infectan a más de tres millones de personas en todo el mundo.

La secuenciación de más genomas descubrirá más capítulos en la historia del virus, y los científicos están particularmente expectantes por estudiar las mutaciones de regiones donde se han secuenciado pocos genomas, como África y América del Sur.

Genomas rastreados
por Nextstrain.org,
por país



Nota: Las cuatro letras del ADN son A, C, G y T. En las moléculas del RNA como las del genoma del coronavirus, la T (timina) se reemplaza con U (uracilo).

Fuentes: Trevor Bedford, Sidney Bell et al., Nextstrain.org; Vaughan Cooper; Ana S. Gonzalez-Reiche et al., medRxiv; Nature; New England Journal of Medicine. Proyección del mapa mundial de Cahill-Keyes por Gene Keyes.