

El virus SARS-CoV-2, agent causal de la covid-19

Joan Jofre

Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona; Institut d'Estudis Catalans. Barcelona.

Nota: aquest article és una versió actualitzada i ampliada d'un text encarregat per l'Institut d'Estudis Catalans el febrer de 2021 arran de la celebració de les Jornades de debat covid-19.

Introducció

A la fi de 2019, un nou virus denominat SARS-CoV-2 aparegué a la ciutat xinesa de Wuhan i causà un brot de pneumònia vírica atípica. Aquesta nova malaltia, causada per un coronavirus, va ser denominada covid-19 i es va escampar ràpidament per tot el món i ha causat, segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) de principis d'octubre de 2021, uns 230 milions de casos confirmats, 4,8 milions de morts i uns danys socioeconòmics incalculables. Aquesta pandèmia ha donat lloc a un esforç de recerca sense precedents, que ha permès trobar ja algunes solucions com, per exemple, les vacunes, en un temps rècord. El coneixement del virus causant i la seva biologia és ja força complet. En aquest text em limitaré a fer una versió molt resumida del coneixement que es té del virus SARS-CoV-2.

Algunes generalitats dels virus

Els virus són entitats biològiques acel·lulars i només poden multiplicar-se dins d'una cèl·lula hoste. Malgrat la seva senzillesa, mostren una gran diversitat i afecten tots els grups d'éssers vius. Tots els virus tenen una fase extracel·lular i una intracel·lular, totalment diferents.

En la fase extracel·lular són partícules, que anomenem virions, amb morfologia, estructura, composició i mides (de 17 nm els *Circovirus* fins a 0,5 x 1,5 µm els *Pithovirus* que infecten amebes) diverses segon l'espècie de virus¹. Òbviament, tenen una massa molt petita; en el cas dels coronavirus, al voltant d'un femtogram². En els virions només hi ha un tipus d'àcid nucleic; això sí, de tots els tipus possibles i grandàries molt variables (de 1.768 nucleòtids els *Circovirus* fins a 2,5 milions de parells de bases els *Pandoravirus*, que infecten amebes) segons l'espècie¹. Alguns virions no són més que una molècula d'àcid nucleic, ADN o ARN, coberta de proteïnes, mentre que d'altres tenen, a més, un embolcall, tipus membrana bilipídica, com la

cel·lular, a la qual hi ha inserides proteïnes pròpies del virus. Encara que hi ha certes variacions entre diferents virus pel que fa al nombre/tipus de cèl·lules hoste que poden infectar, en general, aquest sol ser petit; el factor més determinant és la presència de receptors específics a la superfície de la cèl·lula hoste. Fora de les cèl·lules hoste no es poden multiplicar, però poden sobreviure més o menys temps. La supervivència depèn de la composició del virió, de si es troba formant part d'agregats, de si estan adsorbits a partícules, del medi (aire/aigua) i de les condicions fisicoquímiques del medi. Òbviament, són sensibles a tots els agents biocides.

La multiplicació, que es dona a la fase intracel·lular, comença amb el contacte del virus amb un receptor a la superfície de la cèl·lula hoste i l'entrada i alliberament del genoma a l'interior d'aquesta cèl·lula hoste i, en algun cas (com els virus ssARN negatius dels quals els virus del xarmpió, la ràbia i la grip en són exemples), d'algun enzim que el virus necessita per iniciar la multiplicació. En alguns casos de virus animals, com per exemple el SARS-CoV-2, poden passar d'una cèl·lula a una altra per fusió cel·lular. Un cop alliberat el genoma del virus dins la cèl·lula hoste, transcorre un temps, de durada variable segons el virus, en què aquest com a tal ha desaparegut, de tal manera que ni es poden recuperar virus infecciosos ni es veuen al microscopi electrònic: es troben en la fase dita d'eclipsi. En aquesta fase, el virus empra la maquinària sintetitzadora cel·lular i alguns enzims propis per sintetitzar els genomes i proteïnes estructurals necessàries per formar nous virions. Quan n'hi ha suficients, en un procés d'autoencaix, comencen a aparèixer nous virions que després, amb estratègies diverses segons el tipus de virus i cèl·lula hoste, són alliberats fora d'aquesta. El nombre de virions alliberats per cada cèl·lula infectada s'anomena grandària d'explosió. Tant el període d'eclipsi com la grandària d'explosió són molt variables segons el virus i van des de menys de 30 minuts fins a moltes hores i des de pocs centenars a desenes de milers de virions.

Els virus tenen una gran capacitat de variació genètica, sigui per mutació o per recombinació, i, per tant, evolucionen molt. El fet que es trobin virus infectants a totes les espècies de tots els grups d'éssers vius fa pensar que són

Correspondència: Joan Jofre
Adreça electrònica: jjofre@ub.edu

favorables per a la vida tal com la coneixem i per a les espècies que infecten, possiblement pel paper que juguen en la seva evolució.

El virus SARS-CoV-2

Alguns virus són altament patogènics per una determinada espècie com, per exemple, els humans. Com en el cas de l'agent causal de la covid-19, el SARS-CoV-2, solen aparèixer com a patògens emergents, com a conseqüència d'alguna o diverses mutacions que els permeten infectar cèl·lules d'un hoste diferent de l'habitual. La informació disponible en aquests moments indica que aquest virus té l'origen en ratpenats i que ha passat possiblement per un hoste intermediari sense identificar inequívocament a hores d'ara, sense que hi hagi cap evidència que s'hagi originat per manipulació al laboratori³.

Característiques generals

Filogenèticament, el SARS-CoV-2 cau dins del subgènere *Sarbecovirus*, del gènere *Betacoronavirus*, que és un dels quatre gèneres que pertanyen a la família *Coronaviridae*, que pertany a l'ordre *Nidovirales*. Els membres d'aquesta família poden infectar mamífers, aus i també peixos i rèptils. Nou d'ells, dos descrits l'any 2021, poden infectar l'home. Quatre d'ells causen infeccions respiratòries estacionals lleus. Pertanyen a aquest grup SARS-CoV, el MERS-CoV i el SARS-CoV-2 que han emergit durant aquest segle XXI³. Guanya pes la hipòtesi que l'anomenada grip russa de 1889 va estar causada per l'HCoV-OC43, un dels quatre coronavirus causants d'infeccions estacionals en l'actualitat⁴.

Els virions, o partícules víriques del SARS-CoV-2, tenen forma més o menys esfèrica, amb un diàmetre variable, majoritàriament d'entre 85 i 125 nanòmetres. De la superfície emergeixen unes cent espícules en forma de bolet que donen a la imatge vista al microscopi electrònic l'aspecte d'una corona, d'aquí el nom de coronavirus. Consten d'una nucleocàpsida rodejada d'un embolcall amb les característiques de les membranes bilipídiques, tal com són les membranes cel·lulars de què es deriva. Aquest embolcall determina la seva supervivència a l'aire, l'aigua i superfícies sòlides. Contenen un ARN monocatenari de sentit positiu, és a dir, amb les característiques de l'ARN missatger. Aquest genoma, d'uns 30.000 nucleòtids, és un dels més grans entre els virus ARN, encara que és clarament superat pel d'un nidovirales que infecta planàries que en té 40.000. El virió conté 4 proteïnes estructurals: E (proteïna de l'embolcall), M (proteïna de la membrana), N (proteïna de la nucleocàpsida) i S (proteïna de l'espícula). La darrera ha estat la diana de les vacunes i els anticossos terapèutics. La glucoproteïna S conté el domini RDB (*receptor binding domain*), que reconeix i s'uneix al receptor cel·lular. Aquest receptor és fonamental en el procés d'en-

trada del virus i el primer factor determinant del tropisme, és a dir, en les cèl·lules que el virus pot infectar⁵.

Multiplicació

El SARS-CoV-2 infecta cèl·lules de diverses espècies de mamífers i diferents tipus de cèl·lules del cos humà; aquesta habilitat el fa més complicat de controlar i més patogènic. Però, per altra banda, també permet que infecti diferents línies cel·lulars, fet que ha facilitat molt la recerca bàsica, la cerca d'antivirals i la recerca i producció de vacunes. El procés infecció de la cèl·lula s'inicia amb l'acoblament de l'RDB amb el receptor cel·lular, que en el cas del SARS és l'ACE2 (enzim convertiu de l'angiotensina). Segueix la fusió amb la membrana cel·lular amb l'ajut de proteases de l'hoste, essent la més important la TMPRSS2, que permet que el virus entri a la cèl·lula en forma d'endosoma. Immediatament, l'endosoma es desfà i allibera la molècula d'ARN+ (ARNm) dins del citoplasma de la cèl·lula. Tot aquest procés inicial dura uns 10 minuts.

El genoma del SARS-CoV-2 posseeix 14 pautes obertes de lectura (ORF) i codifica per 31 proteïnes, algunes relacionades amb el procés replicatiu, unes altres són les proteïnes estructurals mencionades en el paràgraf anterior i unes altres les anomenades proteïnes accessòries⁶. Aquestes darreres no tenen relació amb la multiplicació, però sembla que estan associades a la patogenicitat, tal vegada actuant, almenys algunes d'elles, com a antagonistes de l'interferó de tipus 1^{7,8}. D'entre les proteïnes relacionades amb el procés replicatiu, tenen especial interès com a possibles dianes d'antivirals, unes proteases que processen les poliproteïnes codificades per les dues ORF situades a l'extrem 5' i l'ARN polimerasa ARN específica. És interessant, també, una exoribonucleasa (exoN) que corregeix errors de còpia de l'ARN, funció molt infreqüent en virus ARN. En un procés en cascada i altament regulat s'acaben sintetitzant una quantitat suficient de genomes i proteïnes estructurals que s'encaixen entre elles espontàniament per donar virions madurs. Aquest procés té lloc dins de l'aparell de Golgi i les vesícules que contenen els virions es fusionen amb la membrana cel·lular i s'alliberen virions en un procés d'exocitosi. En alguns coronavirus model estudiats, tot aquest procés dura unes 10 hores i cada cèl·lula allibera uns 1.000 virions, si bé aquestes dades varien lleugerament segons les cèl·lules en què s'ha estudiat el procés⁹. En aquest procés, la cèl·lula hoste es mor, essent aquest el primer efecte patològic de la infecció^{2,9,10}.

El coneixement del procés de multiplicació és essencial per poder progressar en fer disponibles antivirals efectius i per determinar algunes característiques relatives a la infecció com, per exemple, la transmissibilitat de les diferents varietats⁹.

La proteasa TMPRSS2, l'ARN polimerasa ARN dependent i la proteasa que processa les poliproteïnes codifica-

des per les dues ORF a l'extrem 5' semblen les dianes més adients per potencials antivírics¹¹. Fins ara hi ha hagut poc èxit en aquesta faceta de la recerca. Sembla que l'antivíric amb millors resultats en proves clíniques fins ara és el molnupiravir, que actua sobre l'ARN polimerasa ARN dependent¹².

Mutacions i evolució

El procés de replicació presenta dues característiques que al meu entendre val la pena comentar. En primer lloc, els coronavirus presenten recombinació homòloga, per un procés conegut com elecció de còpia, en què a mig copiar una molècula del genoma hi ha un salt de l'ARN polimerasa i en copia una altra. En cas de coinfecció amb virus diferents es produiria un genoma recombinant. Aquest procés sembla tenir importància en l'aparició de nous virus, per exemple en els ratpenats, on conviuen molts coronavirus diferents, però no en l'evolució d'un virus durant una pandèmia. En segon lloc, els coronavirus poden corregir errors de còpia del genoma amb l'exoN; això disminueix la taxa de mutació, de tal manera que muten menys que altres virus ARN. Per exemple, el SARS-CoV-2 muta unes 1,5 i 2,0 vegades menys que els virus de la grip i el VIH, respectivament^{5,10}.

Aquestes mutacions són les que donen lloc a les variants, per a les quals a vegades s'han fet servir denominacions incorrectes com la de soca, i a les quals s'anaven donant diferents noms de forma un mica caòtica, causant una certa confusió. Finalment, l'OMS va decidir ordenar i normalitzar la denominació de les variants emprant lletres de l'alfabet grec.

Futures pandèmies

Si bé els experts mai han deixat d'advertir del perill d'aparició de noves pandèmies, ha estat la irrupció de la covid-19 la que ha fet conscient a una gran part de la població que l'aparició de noves pandèmies és un fet probable. No cal entrar en pànic, però cal estar alerta. Dades sobre malalties infeccioses emergents, moltes d'elles zoonòtiques, i sobre la gran quantitat i diversitat de microbis que s'estan trobant en les espècies animals feréstegues alerten que les probabilitats de salts de patògens d'animals a humans són significatives^{13,14}.

Aquest fet es preveu més probable en zones amb una gran biodiversitat com l'Àfrica central, Amèrica del Sud i el sud-est asiàtic, fins ara poc freqüentades pels humans. Què cal fer? No sembla gaire factible evitar que augmentin els contactes d'humans amb animals d'aquestes àrees amb gran biodiversitat. Per tant, el que cal fer és evitar

transfaunacions, augmentar la vigilància epidemiològica —sobretot en aquestes zones calentes—, transmetre i compartir informació veraç i igualitària molt ràpidament i actuar amb la màxima diligència i coordinació per atacar científicament els problemes emergents.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The International Committee on Taxonomy of Viruses Report (10th report) on Virus Taxonomy; 2020. Consultable a: <https://ictv.global/report>. Accés el 16 d'octubre de 2021.
2. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife*. 2020 Apr 29;9:e57309. doi: 10.7554/eLife.57309.
3. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*. 2021 Sep 16;184(19):4848-56. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.017.
4. Brüßow H, Brüßow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microb Biotechnol*. 2021 Sep;14(5):1860-70. doi: 10.1111/1751-7915.13889.
5. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
6. Ellis P, Somogyvári F, Virok DP, Noseda M, McLean GR. Decoding covid-19 with the SARS-CoV-2 genome. *Curr Genet Med Rep*. 2021 Jan 9:1-12. doi: 10.1007/s40142-020-00197-5.
7. Redondo N, Zaldivar-López S, Garrido JJ, Montoya M. SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: knowns and unknowns. *Front Immunol*. 2021 Jul 7;12:708264. doi: 10.3389/fimmu.2021.708264.
8. Silvas JA, Vasquez DM, Park JG, Chiem K, Allué-Guardia A, Garcia-Vilanova A et al. Contribution of SARS-CoV-2 accessory proteins to viral pathogenicity in K18 human ACE2 transgenic mice. *J Virol*. 2021 Aug 10;95(17):e0040221. doi: 10.1128/JVI.00402-21.
9. Lee JE, Wing PAC, Gala DS, Noerenberg M, Järvelin AI, Titlow J et al. Absolute quantitation of individual SARS-CoV-2 RNA molecules: a new paradigm for infection dynamics and variant differences. *bioRxiv*; 2021. Preprint. doi.org/10.1101/2021.06.29.450133.
10. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-70. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
11. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Bonilla H, Jagannathan P, Shafer RW. SARS-CoV-2 antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2021 Jul 28;34(4):e0010921. doi: 10.1128/CMR.00109-21.
12. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kocik G, Hillen HS et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. 2021 Sep;28(9):740-6. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0.
13. Allen T, Murray KA, Zambrana-Torrel C, Morse SS, Rondinini C, Di Marco M et al. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nat Commun*. 2017 Oct 24;8(1):1124. doi: 10.1038/s41467-017-00923-8.
14. Grange ZL, Goldstein T, Johnson CK, Anthony S, Gilardi K, Daszak P et al. Ranking the risk of animal-to-human spillover for newly discovered viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Apr 13;118(15):e2002324118. doi: 10.1073/pnas.2002324118. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Sep 28;118(39).