

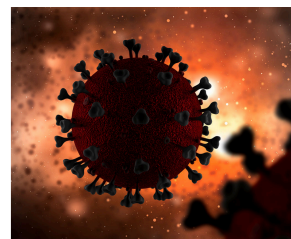
¿Tiene el coronavirus SARS-COV-2 un origen natural?

Luis José Delaye Arredondo, Cinvestav-Irapuato., ldelaye@ira.cinvestav.mx,

16 abril, 2020

¿Por qué es tan importante conocer el origen real del SARS-CoV-2? Francis Bacon, en su libro *Novum organum* razonaba que “saber es poder”. Este razonamiento no puede ser más acertado en el caso del coronavirus que está causando la pandemia actual. Es decir, si sabemos de dónde proviene el SARS-CoV-2, podremos tomar acciones para prevenir nuevos brotes pandémicos de éste y otros coronavirus.

Recientemente se publicó un artículo de investigación en la influyente revista *Nature* explicando el origen natural del coronavirus SARS-CoV-2 (1). El artículo muestra las evidencias que indican que el virus no es el resultado de la manipulación genética intencional del ser humano, sino que es el resultado de la evolución biológica. Pero ¿cuáles son estas evidencias? Las explicaremos a continuación.



El SARS-CoV-2 es casi idéntico a otros virus que infectan murciélagos

La primera pista que tenemos sobre el origen natural del SARS-CoV-2 es la similitud que tiene con otros coronavirus que infectan murciélagos. El genoma del SARS-CoV-2 es 96% idéntico al genoma de esos otros coronavirus (1). Los biólogos pueden reconstruir la historia evolutiva de las especies a partir de contar las diferencias que hay en sus genomas (Figura 1). En el caso del SARS-CoV-2, los biólogos han comparado su genoma con el de otros coronavirus y reconstruido su evolución. Gracias a ello, sabemos que el SARS-CoV-2 se originó recientemente a partir de estos otros coronavirus que infectan murciélagos.

El SARS-CoV-2 posee un diseño subóptimo para infectar humanos

Para poder infectar a una persona, el coronavirus debe entrar primero en el tracto respiratorio. Por ejemplo, nos infectamos cuando nos llevamos las manos contaminadas a la nariz. Una vez en el interior de nuestro cuerpo, el coronavirus debe unirse a determinadas células del epitelio respiratorio. Para unirse a estas células, el virus utiliza una proteína llamada espiga o proteína S (la S proviene del inglés Spike) que se encuentra en la superficie del virus (Figura 2). Esta proteína S reconoce a otra proteína humana llamada enzima convertidora de angiotensina (ACE2 por sus siglas en inglés). La enzima ACE2 se encuentra expuesta en la membrana celular y funciona como la puerta de entrada del coronavirus a la célula.

Ahora bien, podemos pensar en el mecanismo que emplea la proteína S para reconocer a la enzima ACE2 como el mecanismo que utiliza una llave para abrir una cerradura. Es decir, que debe existir una afinidad entre la forma de la llave y la cerradura para que el mecanismo funcione y podamos abrir una puerta (Figura 3a).

Resulta que los científicos saben, desde hace ya casi diez años, qué forma debe tener la proteína S para reconocer con gran afinidad a la enzima ACE2. Esto se sabe gracias a los estudios realizados en un coronavirus llamado SARS-CoV y que fue el causante de una epidemia que ocurrió en Asia entre el 2002 y el 2003. Este coronavirus SARS-CoV es similar al SARS-CoV-2. Cuando los científicos estudiaron la forma de la proteína S en el SARS-CoV-2 encontraron que poseía un diseño subóptimo para reconocer a la enzima ACE2 (Figura 3b) (2). Los científicos piensan que si el SARS-CoV-2 hubiera sido diseñado en el laboratorio para infectar humanos, tendría el diseño óptimo que ya se conoce.

De cualquier forma, este diseño subóptimo es suficiente para que el virus logre reconocer a la enzima ACE2 humana. Después de todo, todos hemos logrado abrir puertas con llaves desgastadas que tienen maña. Se Difusión y divulgación científica del CINVESTAV piensa que el diseño subóptimo se debe a que el SARS-CoV-2 evolucionó adaptándose a un hospedero intermediario entre los murciélagos y los humanos. Este hospedero intermediario debió tener una enzima similar a la ACE2 humana. De esta forma, el reconocimiento subóptimo de la enzima ACE2 humana por la proteína S del SARS-CoV-2 sería una desafortunada coincidencia evolutiva.

Un resultado alarmante de estos estudios es que haría falta una sola mutación en el lugar (y del tipo) adecuado en la proteína S, para que reconozca a la enzima ACE2 humana con enorme eficiencia. Por ello, debemos de estar monitoreando las variantes genéticas que aparecen en la población conforme la pandemia avanza y el SARS-CoV-2 evoluciona.

El SARS-CoV-2 no deriva de ninguno de los coronavirus que se han manipulado genéticamente

Los científicos han estudiado a los coronavirus desde hace ya varios años. Una forma de hacerlo es a partir de la reconstrucción de sus genomas en el

laboratorio y la modificación de sus genes para entender sus funciones. La aproximación es similar a entender cómo funciona una bicicleta construida con piezas modificadas. Por ejemplo, si construimos una bicicleta con ruedas cuadradas y la intentamos usar, nos haremos una idea de para qué sirven las ruedas y cuál es su función. Estas investigaciones son muy importantes para entender el funcionamiento de los virus en general y desarrollar vacunas en lo particular.

Utilizando diversas técnicas de biología molecular, varios tipos distintos de coronavirus se han reconstruido y modificado en el laboratorio (3). El tercer

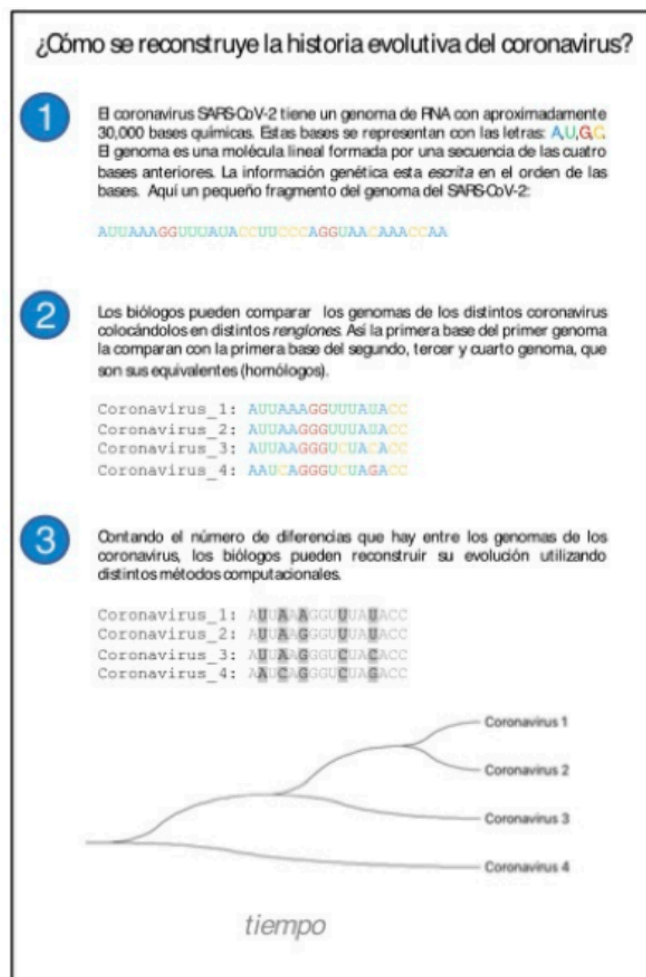


Fig. 1. La historia evolutiva del coronavirus se puede reconstruir a partir de su genoma

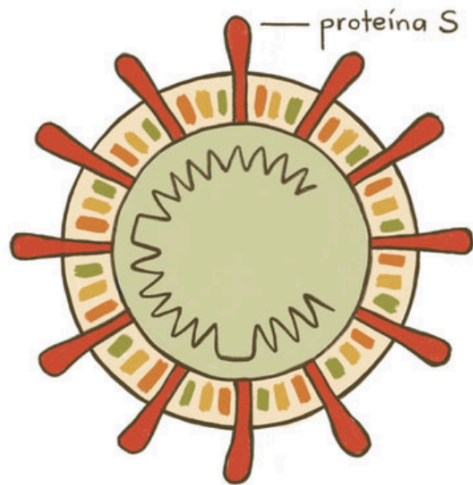


Fig. 2. El coronavirus posee en su superficie a la proteína S; la utiliza para reconocer a la enzima ACE2 humana.

argumento que encontraron los científicos para comunicar que el SARS-CoV-2 no es el resultado de la manipulación genética deliberada es que este coronavirus no deriva de ninguno de los coronavirus desarrollados en el laboratorio.

El principio de parsimonia

Existen todavía muchas interrogantes sobre el origen y evolución del SARS-CoV-2. Por ejemplo, aún no es del todo claro si este coronavirus pasó directamente de los murciélagos a los humanos, o si infectó a un huésped intermediario antes de contagiarse a los humanos. Se ha propuesto que el pangolín pudiera ser ese Difusión y divulgación científica del CINEVESTAV huésped intermediario (4). Ello no quiere decir que no podamos afirmar, con el grado de certeza que la ciencia permite, que el SARS-CoV-2 es el resultado de la evolución biológica. Esta aseveración se basa en la improbabilidad de que el virus haya sido el resultado de la ingeniería genética dado que: a) es 96% idéntico a otros coronavirus que infectan murciélagos; b) la proteína S no tiene la forma óptima conocida para reconocer a la enzima ACE2; y c) el SARS-CoV-2 no deriva de ninguno de los coronavirus modificados genéticamente que se conocen.

La explicación más simple de los tres hechos antes descritos es que el SARS-CoV-2 tiene un origen natural. Este es un ejemplo del principio de parsimonia. Este principio sugiere que en igualdad de condiciones, la explicación más simple tiende a ser la correcta. Por ejemplo, podríamos proponer una hipótesis que explicara las tres observaciones anteriores bajo el supuesto de que el SARS-CoV-2 es el resultado de la manipulación genética. Sin embargo, esta hipótesis requeriría de la existencia de: a) coronavirus modificados genéticamente que los expertos en coronavirus no conocen; b) desarrollados a partir de coronavirus muy similares al SARS-CoV-2 provenientes de murciélagos; y c) diseñados con una proteína S subóptima.

La relevancia de contar con información certera

De acuerdo con Yuval Noah Harari, la prueba real del conocimiento es su utilidad (5). Podemos estar o no de acuerdo con esta definición. Sin embargo, en

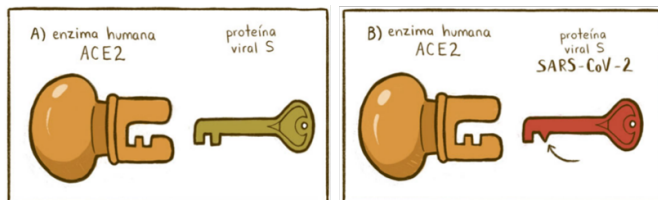


Fig. 3. Podemos pensar en el mecanismo de reconocimiento molecular entre la proteína S del coronavirus y la enzima ACE2 del ser humano como el mecanismo llave-cerradura. a) la forma de la llave es completamente afín a la forma de la cerradura b) En el caso del SARS-CoV-2 la forma de la proteína S es subóptima. Aún así, funciona

el caso del coronavirus SARS-CoV-2 es fundamental conocer su origen para poder implementar acciones que reduzcan la posibilidad de futuras epidemias. Por ello, es menester que el conocimiento certero esté al alcance de todos.

Referencias

- Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* (2020). doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9.
 - En este artículo se exponen los argumentos que muestran que el SARS-CoV-2 tiene un origen natural.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20. Doi: 10.1128/JVI.00127-20.
 - En este artículo se muestra que la proteína S se une al receptor ACE2 utilizando una conformación subóptima.
- Almazán F, Sola I, Zuñiga S, Marquez-Jurado S, Morales L, Becares M, Enjuanes L. Reprint of: Coronavirus reverse genetic systems: infectious clones and replicons. *Virus Res*. 2014 Dec 19;194:67-75. doi: 10.1016/j.virusres.2014.09.006.
 - En este artículo se describen las herramientas moleculares que se han utilizado para reconstruir coronavirus en el laboratorio.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19. *Difusión y divulgación científica del CINEVESTAV Outbreak. Curr Biol*. 2020;30(7):1346–1351.e2. doi:10.1016/j.cub.2020.03.022.
 - En este artículo se describe la evolución del SARS-CoV-2 y su cercanía filogenética con otros coronavirus que infectan murciélagos y pangolines.
- Yuval Noah Harari. *De animales a dioses: Breve historia de la humanidad*. Penguin Random House. México. pp. 288.
 - En este libro se encuentra el argumento que propone que el conocimiento es tal en tanto que es útil para crear cosas nuevas. Además, reflexiona sobre la historia de la humanidad.

Agradecimientos. A la Mtra. Beatriz Pascual Alonso por haber revisado una versión preliminar de este documento. Dibujos por Sofia Delaye Pascual.