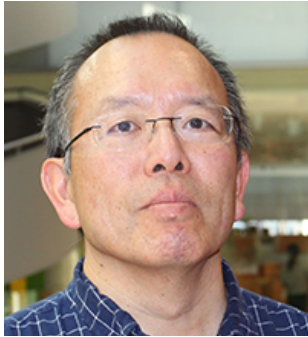


[Centro de Información de COVID \(CIC\): Charlas Científicas de Relámpago](#)

Transcripción de una Presentación por John Yin (Universidad de Wisconsin, Madison), setiembre 23 de 2024



Título: [Dinámica ecológica del coronavirus humano](#)

NSF Award #: [2029281](#)

[Grabación de YouTube con diapositivas](#)

[Información del seminario web del CIC de Setiembre 2024](#)

Traductor: [Yonara Anastacio](#)

---

### Transcript

#### Diapositiva 1

Muchas gracias al Centro de Información de COVID por construir esta comunidad. Estoy feliz de tener la oportunidad de compartir un poco más de nuestros intereses. Yo creo que esto es una gran comunidad que no solo incluye científicos de datos, sino científicos sociales. Trate de hacer una charla que sea entendible para todos. El título ha cambiado un poco. Así que, en vez de Dinámicas Ecológicas, me enfocare en las dinámicas evolutivas del coronavirus humano y en lo que podemos hacer para aprender de estos procesos. Estos podrían informarnos sobre las estrategias para prevenir futuras pandemias, ya que el COVID aún persiste.

#### Diapositiva 2

Aunque esto esté un poco desactualizado, aquí vemos datos de agosto del 2024, el mes pasado, en el que hubo más de 7 millones de muertes globalmente. En ese tiempo, se observó un aumento en los casos en relación con los 7 días anteriores. Las personas continuaban infectándose, y los casos, al menos en agosto, estaban aumentando durante los últimos 28 días. Aunque los números son ciertamente más bajos que durante el auge de la pandemia, sabemos que las personas aún se estén infectando. No sabemos qué pasará en los próximos meses o años. ¿Por qué persiste?

#### Diapositiva 3

Bueno, básicamente el virus SARS-CoV-2 continúa evolucionando. No profundizaré en detalles ya que esto fue revisado minuciosamente el año pasado. Esencialmente, si observamos esta

figura desde una línea de tiempo, desde enero de 2020 hasta diciembre de 2022, vemos como diferentes variantes del virus aparecer y desaparecer. Estas esta relacionadas a las cepas aisladas de pacientes durante este periodo. Esencialmente, el virus está siendo desplazado, y distintas cepas están siendo remplazadas por nuevas cepas que continúan evolucionando. Así, persiste, y lo sabemos. Esperamos que todos se hayan vacunado al menos una vez, y en muchos casos, muchas veces, para protegernos.

#### Diapositiva 4

Nos estamos protegiendo contra cepas actuales o pasadas, no necesariamente contra cepas futuras. Del mismo modo, existen medicamentos desarrollados para atacar funciones específicas del virus, así como terapias de anticuerpos. Sin embargo, estos atacan variantes del virus que han existido en el laboratorio, y hemos visto virus resistentes. Para comprender mejor que eta pasando en el sistema, pensé en regresar a conceptos básicos de virología.

#### Diapositiva 5

Compartiré con ustedes una frase famosa de algunos inmunólogos: “Un virus es simplemente malas noticias envueltas en una proteína”. Las malas noticias son el genoma que aparece aquí, esquemáticamente como una entidad lineal con varios genes. Este es el genoma SARS-CoV-2, el virus que causó la pandemia. Cuando decimos que está envuelto en proteínas y que este genoma se introduce en una nanopartícula y en la superficie se encuentran las diversas proteínas espícula que el virus utiliza para ingresar a las células.

#### Diapositiva 6

Esta partícula, cuando encuentra una célula susceptible, ya sea en el cerebro o en el tracto respiratorio, envía malas noticias a la célula. Esas malas noticias se amplifican en algo que podríamos llamar “seguidores” para el biólogo. Estos son mensajes del virus y de las proteínas. Los “seguidores” de estas malas noticias amplifican las malas noticias, hacen más de ellas. También empaquetan las malas noticias y crean nuevas partículas virales, que luego se liberan al mundo exterior de la célula. Pueden ir e infectar otras células. Las noticias son malas porque, generalmente, la célula que recibe las malas noticias muere en este proceso de transformar un solo virus en entre 10 y 10,000 partículas virales. Así es como se propagan las malas noticias. Un subproducto de este proceso que no se aprecia ampliamente es que las malas noticias también pueden generar lo que llamaríamos “noticias falsas”.

#### Diapositiva 7

Además de amplificar las malas noticias durante una infección normal, un subproducto de este proceso es la creación de genomas defectuosos, que carecen de la información esencial

necesaria para la replicación. Llamamos a estos genomas “genomas de virus defectuosos”, o en este caso, “noticias falsas”;. También pueden ser empaquetados en partículas. Los llamamos “partículas de virus zombis”. En este caso, una “partícula de virus zombi” es un pedazo de noticias falsas envuelto en proteínas. Es un subproducto de una infección viral normal. Se sabe de estas partículas desde hace más de 50 años para prácticamente todos los virus, incluidos los coronavirus, los virus de la gripe, los adenovirus, la lista sigue y sigue. ¿Por qué las llamamos virus zombis? Bueno, sabemos que los zombis están muertos, y este no es una excepción. El virus zombi, cuando encuentra una célula, puede liberar su genoma de “noticias falsas” en la célula, pero debido a que le falta la información esencial para crecer, no logra convertir la célula en una fábrica de virus. En general, la célula no morirá. Este es el final de la línea para el virus zombi porque he elegido el término “virus zombi”;, que no encontrarán en la literatura más amplia, aparte de un artículo de perspectiva de Scientific American que escribí hace un par de años. Los zombis, como sabemos, pueden cobrar vida, y este virus puede cobrar vida bajo condiciones especiales. Eso ocurre cuando el virus zombi encuentra una célula que ya está infectada por un virus intacto. El virus intacto sigue su proceso normal de introducir las malas noticias, amplificar las malas noticias, crear los seguidores, pero si las noticias falsas son introducidas por el virus zombi, las noticias falsas pueden desviar los recursos de la infección normal del virus hacia su propia amplificación. Las noticias falsas pueden ser amplificadas, de igual manera, si retienen las señales que dicen “¡empaquetame!” - entonces las noticias falsas pueden ser empaquetadas en partículas de virus zombi. Lo que ocurre es que uno puede obtener virus zombi reproduciéndose a expensas de un virus normal. Nuevamente, esto se sabe para muchos virus desde hace muchos años. Si miras esta figura y olvidas los virus zombis, solo observa el virus intacto, notarás que un virus entra y tal vez se producen un número menor de virus intactos. Este es exactamente el tipo de comportamiento que nos gustaría tener para los tratamientos antivirales que reduzcan o inhiban el crecimiento normal del virus. Esta idea ha inspirado a muchos a preguntarse si podríamos crear virus zombis que sean terapéuticos. Varios grupos lo han hecho: estos no son mi propio grupo, pero los virus zombis han inspirado la ingeniería de partículas interferentes terapéuticas, partículas similares a virus que pueden desviar recursos del virus hacia su propia replicación. Esos son algunos de los artículos más destacados de hace un par de años.

#### Diapositiva 8

Me gustaría regresar a los virus zombis, pero también quiero mostrar un caso especial donde se estudiaba la evolución del SARS-CoV-2 en Alemania. Lo que muestro aquí es un solo paciente en el centro. No estoy seguro si pueden ver mi puntero... ¿Está bien? Entonces, aquí está un paciente que se encontraba en Freiburg, Alemania, que fue infectado con SARS-CoV-2. Tuvimos una muestra de hisopo. Esto proviene del artículo que publicaron: tomaron un hisopo de la persona y obtuvieron la secuencia genética. Luego rastrearon a otras personas que fueron

infectadas en Freiburg. Cada uno de estos otros puntos representa a otra persona en Freiburg que fue infectada por un virus relacionado con el inicial. Basándose en las muestras de hisopo y los análisis de secuencia, se puede crear esta trayectoria de evolución. Cada uno de estos puntos individuales son secuencias de muestras de hisopo que muestran que, mientras más te alejas del centro, mayor es la diversidad evolutiva y genética de estos virus. Esto muestra la evolución del virus en Freiburg, Alemania, durante los primeros días de la pandemia en 2020. Cada uno de estos puntos es un solo paciente, una sola muestra de hisopo.

#### Diapositiva 9

Lo que estoy mostrando ahora es una evolución adicional más allá de esa persona individual: se tomaron muestras de hisopo adicionales. En el cuadro rojo, están irradiando hacia afuera para indicar más evolución. Lo inusual de esto es que proviene de una sola persona, alguien que estaba inmunocomprometido. Si te están haciendo un trasplante de órgano, recibirás medicamentos para tratar y regular hacia abajo o inhibir tu respuesta inmune para que no rechaces el órgano. Si eres VIH positivo, entonces tus células T (de las que hablamos en la primera charla) estarán comprometidas; serán menos capaces de luchar contra la infección. Podrías estar realmente enfermo durante varios meses o incluso un año con tu infección viral. Esta persona estuvo enferma entre 120 y 140 días. Las muestras de hisopo de esta única persona indicaron que el virus estaba evolucionando. Se hipotetiza que estos individuos inmunosuprimidos son fuentes de la diversidad genética que vemos a medida que el coronavirus evoluciona.

#### Diapositiva 10

Cuando vimos esto, pasamos varios años estudiando genomas de virus defectuosos y nos preguntamos si podrían estar presentes en pacientes con COVID, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Este paciente inmunocomprometido del trabajo publicado, desde el día 0 hasta el día 140: el eje X representa el tiempo, desde los primeros días hasta los últimos, y el eje Y muestra varias variantes del virus. Cuanto más alto es el nivel, más oscuro es el color. Hay varias columnas aquí, unas 8 aproximadamente, donde la cepa presente en el día 0 persistió hasta el final. Estas son las columnas verticales, pero también se observan indicios donde nuevos puntos aparecen, desaparecen o persisten con el tiempo. Estos representan variantes genéticas del virus SARS-CoV-2. Están evolucionando en este paciente en particular. Fuimos a la base de datos de este paciente específico y buscamos específicamente señales de que podrían existir virus zombis: genomas defectuosos de virus que eliminan grandes secciones de información.

#### Diapositiva 11

Este es el trabajo de mi estudiante de doctorado, Nan Jing, quien necesitaba aprender informática de un colaborador, Colin Dewey. Eventualmente, ella fue capaz de crear un gráfico análogo. Aquí están los días 0 a 140. También se muestran varios cambios que están ocurriendo, y el eje X representa varias eliminaciones que están apareciendo, desapareciendo o persistiendo a lo largo de la infección de este paciente inmunocomprometido. Aún no sabemos qué significa esto, aparte de que parece haber algo que parece estar acompañando al virus normal. Hay evidencia de virus tipo zombi y podrían estar coevolucionando. Una perspectiva podría ser que, si das positivo por COVID, tus síntomas pueden variar desde asintomáticos o leves hasta críticos.

#### Diapositiva 12

Otra perspectiva podría ser que, si los virus zombis están presentes en concentraciones más altas, están inhibiendo el virus normal y tienes una enfermedad menos grave, mientras que si das positivo, tienes muy poco virus zombi. Tal vez no están inhibiendo bien al virus y estás experimentando una enfermedad de mayor gravedad. Esta es una hipótesis.

#### Diapositiva 13

También hemos estudiado a otros pacientes inmunocomprometidos que están bajo vigilancia. Hemos observado las frecuencias de los virus zombis y los genomas defectuosos del virus. Hemos visto que, en algunos casos, los pacientes que se recuperan tienen frecuencias más bajas.

En un caso, un paciente que murió en el Reino Unido y estaba inmunocomprometido tenía niveles más altos del genoma defectuoso del virus. Esto muestra que es posible que no estén protegidos, pero que podría haber una correlación con una enfermedad más grave. No sabemos realmente qué significa esto, pero abre una serie de preguntas. Una de ellas es: ¿cómo están los genomas tipo virus o los genomas defectuosos del virus, ¿cómo están los virus zombis relacionados con la gravedad de la enfermedad?

#### Diapositiva 14

Hemos sugerido que podrían estar causando una mayor o menor gravedad. Nos gustaría entender mejor cómo funcionan estos genomas defectuosos del virus o virus zombis. ¿Cómo interactúan con los recursos de la célula infectada normal? Durante las coinfecciones, ¿cómo activan las respuestas inmunitarias, ya sean innatas o adaptativas? Al final, ¿existen reglas de diseño que podamos descubrir al estudiar estos genomas defectuosos beneficiosos del virus?

#### Diapositiva 15

He sugerido que podrían ayudarnos a prevenir futuras pandemias. Tenemos medicamentos y vacunas que interfieren con el crecimiento normal del virus y activan respuestas inmunitarias protectoras. Lo que se propone aquí es que las partículas terapéuticas interferentes pueden hacer lo mismo, pero también ofrecen otras posibilidades. Una de ellas es que se amplifican al aprovechar las células infectadas. Actualmente, no existen medicamentos ni vacunas que se amplifiquen por sí solas en presencia de la enfermedad. Esa es una característica interesante de las partículas terapéuticas interferentes, ya que son parecidas a los virus y pueden transmitirse entre huéspedes como los virus. Los medicamentos y las vacunas actuales no se transmiten entre huéspedes. Si eres anti-vacunas, es posible que puedas recibir protección de alguien que haya sido inoculado con una partícula terapéutica interferente. Estas partículas también podrían resistir los virus porque crean variación genética que les permite resistir los efectos de los medicamentos. Usan la misma maquinaria propensa a errores que el virus, por lo que tienen la posibilidad de co-evolucionar con él. De hecho, hay investigaciones muy antiguas que estamos reproduciendo, en las que partículas terapéuticas interferentes y virus pueden co-evolucionar. Si pensamos en las nuevas características poderosas de las partículas terapéuticas interferentes, también debemos reconocer que implican nuevos riesgos. Esto abre nuevas preguntas éticas y es importante que estemos conscientes de estos problemas.

#### Diapositiva 16

Tengo varios colaboradores excelentes que quiero destacar aquí. En particular, Colin Dewey, de Bioestadística e Informática Médica, quien ha jugado un papel central en ayudar a mi estudiante de posgrado a ponerse al día con la bioinformática. También tenemos a personas en la facultad de medicina y a quienes trabajan con hámsteres inmunocomprometidos, biólogos evolutivos que nos están ayudando. Esto concluye mi charla, gracias por la oportunidad. No duden en visitar nuestro sitio web o contactarme si no puedo responder sus preguntas durante la sesión de hoy. ¡Muchas gracias!