

## Club de revistas

### Comentario sobre los artículos

Pekar, J.E., Magee, A., Parker, E., Moshiri, N., Izhikevich, K., Havens, J.L., Gangavarapu, K., Malpica Serrano, L.M., Crits-Christoph, A., Matteson, N.L., Zeller, M., Levy, J.I., Wang, J.C., Hughes, S., Lee, J., Park, H., Park, M.S., Ching, K.Z.Y., Lin, R.T.P., Mat Isa, M.N., ... Wertheim, J.O. (2022). The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. *Science*, 26 Jul 2022. <https://doi.org/10.1126/science.abp8337>

Worobey, M., Levy, J.I., Serrano, L.M., Crits-Christoph, A., Pekar, J.E., Goldstein, S.A., Rasmussen, A.L., Kraemer, M.U.G., Newman, C., Koopmans, M.P.G., Suchard, M.A., Wertheim, J.O., Lemey, P., Robertson, D.L., Garry, R.F., Holmes, E.C., Rambaut, A., Andersen, K.G. (2022). The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*, 26 Jul 2022, abp8715

## Las evidencias que sitúan el origen del SARS-CoV-2 en el Mercado Mayoritario de Mariscos de Huanan, Wuhan

El origen del SARS-CoV-2, el coronavirus causante de la pandemia de COVID-19, se desconoce y ha sido objeto de varias hipótesis (Bloom *et al.*, 2021) y algunas especulaciones. La comunidad científica ha considerado las hipótesis del origen animal y el origen humano: según la primera, el reservorio del ancestro viral es un animal, en el caso del SARS-CoV-2, probablemente el murciélago, ancestro que luego salta a un intermediario mamífero no humano, en tanto que, según la segunda hipótesis, la diseminación del virus se origina en un laboratorio, probablemente en el curso de los llamados experimentos virales de ganancia de función. Dado que los primeros casos de COVID-19 se detectaron en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), se han tenido en cuenta el Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan (Mercado de Huanan) y el Instituto de Virología de Wuhan como posibles lugares de origen del virus.

La determinación del origen del SARS-CoV-2 es importante para anticipar la futura introducción de nuevos virus, implementar nuevas políticas de salud pública y evitar prácticas riesgosas (ciertos experimentos de ganancia de función), entre otros.

La recopilación de las evidencias relevantes para establecer el origen del virus causante de una epidemia o una pandemia requiere una acción coordinada, estratégica y sostenida de las autoridades de salud locales y nacionales. Inicialmente, las autoridades chinas fueron reticentes a compartir los hallazgos, pero después han puesto a disposición de la comunidad científica algunos hallazgos (Maxmen, 2022). Los autores de dos artículos recientes (Pekar *et al.*, 2022; Worobey *et al.*, 2022) examinaron las evidencias disponibles (epidemiológicas y virales) y concluyeron que la mejor interpretación de la información disponible apuntaba a que el SARS-CoV-2 se originó en el Mercado de Huanan mediante dos saltos independientes ocurridos en noviembre de 2019 de virus presentes en los animales del mercado a los humanos, los cuales originaron los linajes virales B y A. Comentamos a continuación los hallazgos y conclusiones de estos estudios.

Los “mercados húmedos”, donde miles de animales se comercializan de manera ilegal y, por ende, sin ninguna certificación de salud, se han asociado con el origen de otros patógenos, por ejemplo, el SARS-CoV-1 en el 2002, así como nuevas cepas del virus de la influenza, en años recientes. Varios de estos mercados, incluido el de Huanan, han sido objeto de vigilancia activa (Xiao *et al.*, 2021). Cuando se empezaron a detectar los casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, fue evidente que varias de las personas afectadas estaban relacionadas con el Mercado de Huanan, lo habían visitado, o habían tenido contacto previo con personas que lo habían visitado. Usando información generada por la misión conjunta OMS-China de 2021 (Worobey *et al.*, 2022; WHO, 2021), Worobey *et al.* analizaron las historias de los 155 casos bien documentados detectados en la provincia de Hubei hasta diciembre de 2019. El análisis del lugar de residencia de las personas con COVID-19 (casos) situó en un punto geográfico centrado en el mercado tanto los casos relacionados con este, como aquellos sin relación, y estableció que estos últimos vivían incluso más cerca del mercado que quienes sí estaban relacionados. Varias estrategias para controlar el sesgo de verificación sugieren que es poco probable que esta asociación geográfica entre los casos de COVID-19 y el Mercado de Huanan respondiera al azar. Es decir, en la ciudad de Wuhan el único epicentro de los casos iniciales determinado a partir de la información epidemiológica fue dicho mercado, el cual no se cuenta entre los lugares más concurridos de la ciudad, por lo que su asociación con los casos no se debía a la gran circulación de personas.

Para evitar el riesgo de una mayor diseminación de la infección, dicho mercado fue cerrado el 1 de enero de 2020 y en él se hicieron varias rondas de “desinfección” (Gao *et al.*, 2022). El personal del Centro Chino para la Prevención y Control de Enfermedades

y de otras instituciones recogieron múltiples muestras del ambiente del mercado en varias oportunidades desde el día del cierre (**Gao et al., 2022**). **Worobey et al.** analizaron estos resultados y adicionaron información de otras fuentes, lo que les permitió establecer que muchas de las muestras que contenían material genético de SARS-CoV-2 estaban asociadas con la sección suroeste del mercado. Allí registraron varios puestos que probablemente vendían animales mamíferos vivos o recientemente sacrificados ilegalmente. Cinco de las muestras positivas provenían de objetos asociados con la venta de animales (cajas metálicas, carros de transporte de animales y un instrumento para eliminar pelos/plumas) encontrados en un puesto específico. Sin embargo, no se conocen casos de COVID-19 asociados con dicho puesto, aunque la mayoría de los casos del mercado se asociaron con el ala oeste.

Las secuencias de los virus encontrados fueron similares a las presentes en los humanos, por lo tanto, era fundamental establecer si había en el mercado animales infectados con SARS-CoV-2 o con secuencias virales ancestrales que hubieran podido saltar a los humanos. **Gao et al. (2022)** tomaron muestras de animales guardados en los refrigeradores y congeladores después del cierre del mercado, así como de animales callejeros, y no encontraron muestras positivas para los ácidos nucleicos del virus. Hasta el momento, no se han hallado muestras de animales vivos infectados con el virus o el progenitor viral que saltó a los humanos.

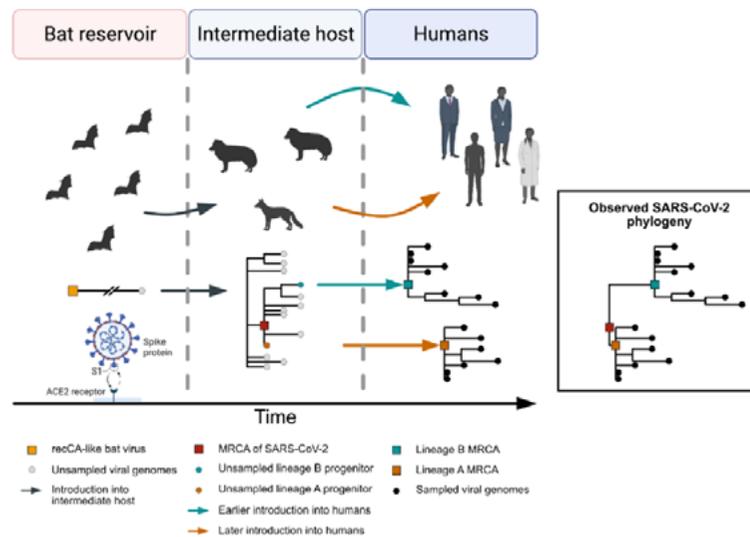
Al principio de la pandemia circularon simultáneamente los linajes A y B del SARS-CoV-2, cuyo análisis aportó información relevante para establecer el origen del virus. El linaje A es más cercano a los coronavirus de murciélagos que el linaje B, por al menos dos mutaciones, lo que indica que el ancestro del SARS-CoV-2 se originó del linaje A, pero los virus del linaje B predominaron en el inicio de la pandemia (**Pekar et al., 2022**). Así pues, los virus del linaje B parecen haberse diseminado en los humanos antes que los derivados del linaje A, a pesar de que este último pareciera ser un ancestro más temprano. Inicialmente, en los casos asociados con el Mercado de Huanan y en las muestras provenientes de su ambiente solo se identificó el linaje B. Después se identificó el linaje A en dos personas que no reportaron contacto con el mercado, aunque una residía cerca y la otra se había hospedado en un hotel cercano en los días previos al inicio de los síntomas. Recientemente se reportó la presencia del linaje A en muestras del ambiente del mercado (**Gao et al., 2022**), lo que respalda la circulación simultánea de ambos linajes en el Mercado de Huanan al inicio de la pandemia.

Una alternativa considerada inicialmente fue la evolución secuencial del linaje A al B, la cual se fundamentaba en la identificación de secuencias virales intermedias, pero **Pekar et al. (2022)** analizaron dichas secuencias y concluyeron que eran artefactos “técnicos”, por lo que desestimaron la opción de la evolución viral secuencial del linaje A al B. Además, la evidencia del reloj molecular del SARS-CoV-2 en humanos no concuerda con una sola introducción del linaje A de los animales a los humanos, sino con dos introducciones separadas, una para el linaje A y otra para el B (**Pekar et al., 2022**). Considerando el Mercado de Huanan como el lugar de origen del SARS-CoV-2, los autores concluyen que los ancestros de los linajes A y B probablemente circulaban simultáneamente en mamíferos no humanos en el mercado antes de su introducción en los humanos. Calcularon que para lograr dos introducciones virales exitosas ocurrieron ocho fallidas, con pocos casos y hospitalizaciones que pasaron desapercibidas, y que los virus no necesitaron adaptarse a los humanos para lograr la transmisión entre estos.

Teniendo en cuenta estas evidencias epidemiológicas y virales, seguramente se pueden plantear varios escenarios posibles, entre ellos, que animales infectados provenientes de criaderos con circulación viral permanecieran en el mercado suficiente tiempo para generar las múltiples oportunidades de introducción viral en los humanos, o que en diferentes momentos se diera el tránsito por el mercado de animales infectados. Los principales animales mamíferos propuestos como intermediarios del SARS-CoV-2 en el origen son el zorro rojo (*Vulpes vulpes*), el tejón porcino (*Arctonyx albobularis*) y el perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*), los cuales se vendían vivos en el mercado de Huanan hasta noviembre de 2019, pero no se han encontrado ancestros virales o el SARS-CoV-2 en estos animales (**Worobey et al., 2022; He et al., 2022**).

Otro posible escenario concordante con estos hallazgos es que una persona relacionada con los criaderos de animales silvestres, o con un laboratorio de experimentación, pudo infectarse con el virus y transmitirlo a las personas del mercado. Dado que todos los análisis realizados por **Worobey et al.** (2022) sitúan únicamente al Mercado de Huanan como epicentro de las infecciones, ello implicaría que esta persona infectada solamente transmitió el virus en su visita a dicho mercado y no en otros lugares ([https://twitter.com/angie\\_rasmussen/status/1551937826580824070?s=20&t=CiiXm-Z\\_5PMQwAmL29pc1A](https://twitter.com/angie_rasmussen/status/1551937826580824070?s=20&t=CiiXm-Z_5PMQwAmL29pc1A)). Además, esta circunstancia probablemente tendría que haberse repetido para dos personas, una infectada con el linaje B y otra infectada con el linaje A.

Los autores de estos artículos analizaron la información disponible cuidadosamente e implementaron varias estrategias para evitar los sesgos. No hay pistas sobre otras muestras de animales o de humanos tomadas en el mercado al inicio de la pandemia, pero podría surgir nueva evidencia de muestras de animales silvestres. No obstante, a diferencia de las civetas infectadas con SARS-CoV-1 detectadas en el 2003-2004 en la provincia de Hubei, varios meses después de la detección de los casos humanos, en esta oportunidad las autoridades cerraron el mercado y se presume que los animales fueron “desaparecidos” rápidamente de los mercados y los criaderos, dificultando, así, la identificación del progenitor viral y el mamífero intermediario (**Worobey et al.**, 2022). Las autoridades chinas anunciaron que iban a analizar muestras tomadas antes de la pandemia del banco de sangre de Wuhan (**Maxmen**, 2022), las cuales podrían aportar nueva información. En cuanto a si el virus se originó en un laboratorio experimental, no hay evidencias que respalden tal hipótesis. Worobey, quien fue uno de los autores de la carta del 2021 que promovía la exploración de todas las hipótesis pertinentes sobre el origen del SARS-CoV-2, incluido el humano, parece haber desestimado esta hipótesis (**Worobey et al.**, 2022). Dado que no se ha identificado el ancestro común más reciente (*most recent common ancestor*, MRCA) ni una secuencia viral en un candidato mamífero, las conclusiones planteadas por los autores se podrán respaldar, ajustar o refutar si aparece nueva información.



**Figure S30.** Esquema que representa el origen zoonótico múltiple del SARS-CoV-2. Un virus similar al “Ancestro recombinante común” (recCA) circuló en murciélagos, y probablemente después de obtener la capacidad de unirse al receptor viral humano ACE2, saltó a un huésped intermediario. En este huésped intermediario, aparecieron los linajes A y B y se introdujeron por separado en humanos poco después. En la figura se presentan ejemplos de la filogenia del virus en el huésped intermediario, que llevó a los linajes A y B. La filogenia del SARS-CoV-2 con los linaje A y B combinados se presenta en el cuadro de la derecha. Este escenario contempla un haplotipo ancestral del linaje A. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abp8337>

● Juana Ángel, ● Manuel Franco

Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana

## Referencias

- Bloom, J.D., Chan, Y.A., Baric, R.S., Bjorkman, P.J., Cobey, S., Deverman, B.E., Fisman, D.N., Gupta, R., Iwasaki, A., Lipsitch, M., Medzhitov, R., Neher, R.A., Nielsen, R., Patterson, N., Stearns, T., van Nimwegen, E., Worobey, M., Relman, D.A.** (2021). Investigate the origins of COVID-19. *Science*, 372 (6543), 694.
- Gao, G., Liu, W., Liu, P., Lei, W., Jia, Z., He, X., Liu, L-L, ... Xu, W., Wu, G.** (2022). Surveillance of SARS-CoV-2 in the environment and animal samples of the Huanan Seafood Market, February. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1370392/v1>
- Wan-Ting, H., Hou, X., Zhao, J., Sun, J., He, H., Jing-Wang, W.S., ... Shi, M., Su, S.** (2022). Virome characterization of game animals in China reveals a spectrum of emerging pathogens. *Cell*, 185(7), 11171129.e8.
- Maxmen, A.** (2022). Scientists Struggle to Probe COVID's Origins amid Sparse Data from China. Nature Publishing Group UK. March 17, 2022. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00732-0>.
- Pekar, J.E., Magee, A., Parker, E., Moshiri, N., Izhikevich, K., Havens, J.L., Gangavarapu, K., Malpica Serrano, L.M., Crits-Christoph, A., Matteson, N.L., Zeller, M., Levy, J.L., Wang, J.C., Hughes, S., Lee, J., Park, H., Park, M.S., Ching, K.Z.Y., Lin, R.T.P., Mat Isa, M.N., ... Wertheim, J.O.** (2022). The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. *Science*, 26 Jul 2022. <https://doi.org/10.1126/science.abp8337>
- WHO.** (2021). WHO-Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. World Health Organization. March 30, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
- Worobey, M., Levy, J.L., Serrano, L.M., Crits-Christoph, A., Pekar, J.E., Goldstein, S.A., Rasmussen, A.L., Kraemer, M.U.G., Newman, C., Koopmans, M.P.G., Suchard, M.A., Wertheim, J.O., Lemey, P., Robertson, D.L., Garry, R.F., Holmes, E.C., Rambaut, A., Andersen, K.G.** (2022). The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*, 26 Jul 2022, abp8715.
- Xiao, X., Newman, C., Buesching, C.D., Macdonald, D.W., Zhou, Z-M.** (2021). Animal sales from Wuhan Wet Markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 11(1), 11898.