

COVID-19



# O RISCO DAS MUTAÇÕES

## Novas linhagens do Sars-Cov-2, como a identificada no Reino Unido em dezembro, podem alterar transmissibilidade e virulência do patógeno

Frances Jones

**A**poucos dias do Natal, enquanto as notícias sobre o novo coronavírus no mundo giravam em torno das recém-aprovadas vacinas contra a Covid-19, uma nova informação sobre o Sars-CoV-2 causou inquietação global. Cientistas e autoridades britânicas informaram à Organização Mundial da Saúde (OMS) que uma nova variante do vírus parecia estar associada a um rápido aumento no número de casos da doença no sudeste da Inglaterra. A nova cepa, com múltiplas mutações em seu genoma, estaria ligada, conforme análises preliminares, a um aumento potencial de 70% na transmissibilidade do Sars-CoV-2, informou um relatório do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC).

“Dados preliminares sugerem que essa variante é mais infecciosa, mas ainda são necessários outros estudos para confirmar se ela realmente é transmitida mais rapidamente que as outras”, disse a *Pesquisa FAPESP* o virologista computacional português Nuno Faria, professor de evolução viral da Faculdade de Medicina do Imperial College London e professor associado do Departamento de Zoologia da Universidade de Oxford, no Reino Unido. Faria mantém um projeto conjunto com a médica Ester Sabino, do Departamento de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), que sequenciou e analisou, em tempo recorde, os primeiros genomas do novo coronavírus na América Latina a fim de analisar os padrões de transmissão do vírus no Brasil.

Em meados de dezembro, o número de casos confirmados de infecção pela nova variante – identificada por VUI 202012/01 (Variant Under Investigation, ano 2020, mês 12, variante 01) e pertencente à linhagem B.1.1.7 – aumentava a cada dia no Reino Unido. A cepa já havia sido identificada na Austrália, na Dinamarca e nos Países Baixos.

De acordo com o relatório do ECDC, a nova variante tem 29 mutações em relação ao vírus da cepa

original, identificada em Wuhan, na China, sendo nove delas na proteína da espícula (*spike*), usada pelo vírus para entrar nas células humanas. “Uma das mutações é uma deleção [perda de um pedaço do gene] na posição 69-70 da proteína *spike*”, afirmou Faria. “No laboratório, essa mutação parece conferir aumento na carga viral, que por sua vez pode estar associado a maior rapidez da transmissão.” Quanto maior a carga viral em uma pessoa, mais facilmente ela exalará o vírus, aumentando a sua capacidade de passar o patógeno para frente.

Segundo o virologista Fernando Spilki, da Universidade Feevale, em Novo Hamburgo (RS), e presidente da Sociedade Brasileira de Virologia, nenhum dos exemplares brasileiros do vírus Sars-CoV-2 que tiveram o genoma totalmente sequenciado pertence à linhagem B.1.1.7. “Estamos buscando ativamente”, afirmou, referindo-se a uma rede de virologistas criada para monitorar a evolução do novo coronavírus. Uma das mutações da nova variante, identificada como N501Y, estava presente em uma sequência apresentada por pesquisadores brasileiros em abril, mas depois disso não foi mais encontrada por aqui.

A VUI 202012/01 não é a primeira mudança do Sars-CoV-2 que provoca preocupação entre pesquisadores e autoridades. No início de novembro, o governo da Dinamarca, maior produtora mundial de peles de vison – um mamífero pequeno e pouco conhecido no Brasil, também chamado de minque –, ordenou o abate de todos esses animais criados em cativeiro por causa de mutações no vírus identificadas nessas fazendas.

Em poucas semanas, 11 milhões dos cerca de 17 milhões de visons do país haviam sido sacrificados. O país nórdico também proibiu a criação dos minques até o fim de 2021. Tudo porque se verificou que o novo coronavírus saltava, ao longo da pandemia, dos criadores e trabalhadores contaminados para os minques, espalhava-se rapidamente entre os animais, sem causar a morte deles, e depois pulava de volta para os humanos, com algumas alterações em seu código genético.

Representação gráfica da espícula viral, região do Sars-CoV-2 alvo das vacinas e sujeita a mutação

Pesquisadores do país identificaram pelo menos 170 variantes de coronavírus relacionadas aos minques. Uma variante em especial, chamada cluster 5, com quatro mutações na parte do genoma que codifica a proteína da espícula, chamou mais a atenção. De acordo a OMS, achados preliminares sugerem que os anticorpos humanos parecem ter mais dificuldade para neutralizar os vírus dessa linhagem.

Até agora, não foi constatada nenhuma alteração em termos de virulência do Sars-CoV-2 decorrente dessa ou de outras mutações verificadas no patógeno, mas os cientistas estão atentos para as possíveis consequências sobre a resposta imune dada pelas vacinas. Os principais imunizantes em desenvolvimento têm como alvo a proteína *spike* do vírus.

“Ainda é cedo para sabermos quais são as possíveis implicações das mutações dos vírus em circulação em relação às vacinas em produção que usaram sequências *spike* de vírus circulantes de um ano atrás”, afirma Faria. “No momento, os dados apontam que a evolução relativamente lenta do vírus será uma benesse para essas vacinas. Há indícios, também, de que a resposta imune das pessoas à infecção por diferentes variantes é idêntica. O desfecho clínico depende mais de fatores demográficos e socioeconômicos, como idade, sexo, comorbidades e acesso a cuidados de saúde.”

**M**ilhares de mutações no Sars-CoV-2 já foram identificadas, mas nem todas são incorporadas ao genoma. Desde o fim de 2019, quando foram registrados os primeiros casos de infecção em humanos, até dezembro de 2020, o novo coronavírus acumulou cerca de duas mutações fixadas por mês, informa o virologista. “Novas variantes genéticas surgem e se espalham na população viral como resultado de uma interação complexa de deriva genética [mecanismo evolutivo dos genes], seleção natural, processos epidemiológicos e modos de transmissão. Algumas dessas variantes seguem adiante, fixando-se na população ao longo da pandemia”, declarou. Segundo o pesquisador, a velocidade de evolução do vírus, ou seja, o ritmo que novas variantes de Sars-CoV-2 emergem, foi estimada em cerca de 30 mutações fixadas no genoma por ano.

Embora os termos “mutação” e “vírus mutante” possam soar assustadores ao público leigo, eles são triviais entre virologistas e biólogos. As mutações fazem parte do processo evolutivo de todos os organismos, como plantas, animais e microrganismos. “Os vírus sofrem mutações como tudo o que está vivo”, atesta o biomédico brasileiro William Marciel de Souza, que realiza pós-doutorado na Universidade de Oxford sobre

abordagens genômicas e metabolômicas no estudo da doença por chikungunya. De acordo com Faria, há mais de 800 cepas do Sars-CoV-2 identificadas no mundo. Destas, pelo menos 40 foram detectadas no Brasil, mas o número pode ser maior, pois é possível que existam mais linhagens circulando que ainda não foram identificadas.

Mutação se refere a qualquer mudança no código genético, segundo o virologista Francisco Murilo Zerbini, da Universidade Federal de Viçosa (UFV), em Minas Gerais, e presidente do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), uma organização formada por profissionais que trabalham com classificação viral. Em humanos, animais em geral, plantas e microrganismos como fungos e bactérias, as informações para a reprodução e para o funcionamento do organismo ficam guardadas em moléculas de DNA. Os vírus são os únicos microrganismos que podem armazenar a informação genética também em moléculas de RNA, que é o caso do Sars-CoV-2. Qualquer mudança na sequência de bases do genoma, que ocorre em geral durante a replicação, é chamada de mutação.

Mas enquanto os seres humanos levam anos para se reproduzir, os vírus se replicam na escala de milhões ou bilhões ao dia. Nesse processo, algumas das sequências de nucleotídeos (unidade química primordial dos genes) que formam as fitas de RNA ou DNA podem ser alteradas. “Isso é completamente aleatório. Como os vírus se replicam com muita velocidade e geram muitas cópias, eles evoluem bem rápido, ao contrário de nós”, explica Souza. As mutações podem ocorrer em qualquer lugar do genoma e ser vantajosas ou não para os vírus. A tendência, de acordo com Souza, é que as novas cepas se tornem mais infecciosas e menos letais – porque o vírus precisa se replicar e, para isso, precisa contar com as células do hospedeiro vivo.

O novo coronavírus é uma molécula de RNA, protegida por um invólucro de proteína (capsídeo),

Vísceras criadas em cativeiro em países europeus estão relacionadas a mutações sofridas pelo Sars-CoV-2



# DAS MAIS DE 800 CEPAS DO SARS-COV-2 IDENTIFICADAS NO MUNDO, PELO MENOS 40 FORAM DETECTADAS NO BRASIL

que por sua vez é envolvida em um envelope de lipídio, derivado da célula do hospedeiro. Faz parte da família Coronaviridae – dos que têm no envelope a proteína S, em forma de espícula, dando aspecto de coroa ao vírus – e do gênero *Betacoronavirus*. Por ser um vírus de RNA, é menos estável e está sujeito a mais mutações do que os vírus de DNA. Estes

geralmente têm longos genomas e moléculas que fazem a correção em caso de erro no código genético durante a replicação.

“Um exemplo de vírus de DNA é o da herpes, que é muito estável e pode ter até 250 mil pares de bases”, diz Souza. O Sars-CoV-2, por sua vez, tem 30 mil bases. Entre os vírus de RNA, o coronavírus é o que tem um dos maiores genomas. “A grande parte dos vírus de RNA que causa doença em humanos ou animais tem um genoma menor, como zika, chikungunya, dengue e febre amarela.” Todos possuem entre 10 mil e 12 mil bases.

“Na verdade, o Sars-CoV-2 varia bem pouco. Comparado com outros vírus de RNA, chega a ser monótono”, destaca Spilki. “Quando falamos de linhagens mutantes, as pessoas podem pensar que determinada linhagem tem o genoma completamente diferente da outra; não é o caso do coronavírus. Dos quase 30 mil nucleotídeos em seu genoma, percebemos, às vezes, de uma linhagem para outra, quatro, cinco ou seis nucleotídeos de diferença. É um vírus com genoma bastante estável.” De acordo com ele, isso ocorre porque o Sars-CoV-2, embora sendo um vírus de RNA, tem uma enzima que pode fazer a correção dos erros, quando eles ocorrem.

A maioria absoluta das mutações tem um impacto negativo para os vírus em geral, segundo Zerbini. “Ele passa a se multiplicar com menos eficiência e a tendência dessas mutações deletérias, dessas variantes, é desaparecer.” Porém, há as que têm impacto positivo – e nesse caso as variantes com essas mutações tendem a predominar. Até agora, uma das mutações do novo coronavírus mais investigadas é a D614G. Ela surgiu na China em janeiro de 2020, rapidamente se espalhou pela Europa e por Nova York e, a partir de março e abril, tornou-se dominante em todo o mundo, inclusive nas Américas. Embora não tenha sido associada a desfechos clínicos mais severos, alguns estudos apontam para uma transmissão moderadamente mais rápida do vírus com essa mutação entre os hospedeiros.

“Análises laboratoriais indicavam que animais infectados com a variante D614G tinham um aumento na infectividade celular”, disse a microbiologista brasileira Fabrícia Ferreira do Nascimento, pesquisadora do Imperial College London. Infectividade é a capacidade de um agente infeccioso de penetrar, alojar-se e multiplicar-se dentro de um hospedeiro. Nascimento é coautora de um artigo publicado em novembro na revista *Cell* que descreve um estudo com mais de 25 mil sequências genômicas do Sars-CoV-2 feito no Reino Unido que analisou os efeitos da mutação D614G sobre a transmissibilidade e a patogenicidade do vírus. “Já na população humana, os indivíduos infectados com essa variedade foram associados a uma alta carga viral.”

**N**o Brasil, informa Spilki, as linhagens do novo coronavírus predominantes até novembro eram as chamadas B.1.1.28 e B.1.1.33. Ambas carregam consigo a mutação D614G. “Isso não é só aqui, é no mundo todo. Ela predomina na maioria dos países.” Spilki está à frente de uma rede de cientistas que a partir de dezembro começaria a fazer em larga escala o sequenciamento genético das variantes do Sars-CoV-2 encontradas no país. “Milhares de genomas do vírus serão sequenciados. Queremos entender como funciona a transmissão viral.”

Cientistas de 12 instituições, entre elas as universidades Estadual de Campinas (Unicamp), Estadual Paulista (Unesp), Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), USP e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), fazem parte da Rede Corona-ômica BR, iniciativa da Rede Vírus, do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI). “Um dos objetivos da rede é trabalhar com a detecção de possíveis mutações para entender como o vírus evolui e se dissemina, quais são as cadeias epidemiológicas e como ele se desloca de um local para o outro, seja em hospitais, em uma família ou em um núcleo populacional”, conta Spilki.

Os pesquisadores afirmam que o vírus, quando salta para a população de uma espécie diferente, passa por mutações até encontrar um equilíbrio, adaptando-se ao novo ambiente. Por isso, a preocupação com as cepas vindas dos visons, na Dinamarca. Para especialistas, o caso dinamarquês assim como a linhagem identificada no sudeste da Inglaterra evidenciam a importância de uma vigilância robusta, com sequenciamento das amostras dos vírus e compartilhamento desses dados entre os países e equipes de pesquisa. ■

Os artigos e os projetos apoiados pela FAPESP mencionados nesta reportagem estão listados na versão on-line.