

Evolución y diversidad genética del coronavirus SARS-CoV-2 en España al inicio de la pandemia

Francisco Díez Fuertes

Introducción: primeros casos en Wuhan



Wu et al., 2020. Nature 579:265–269

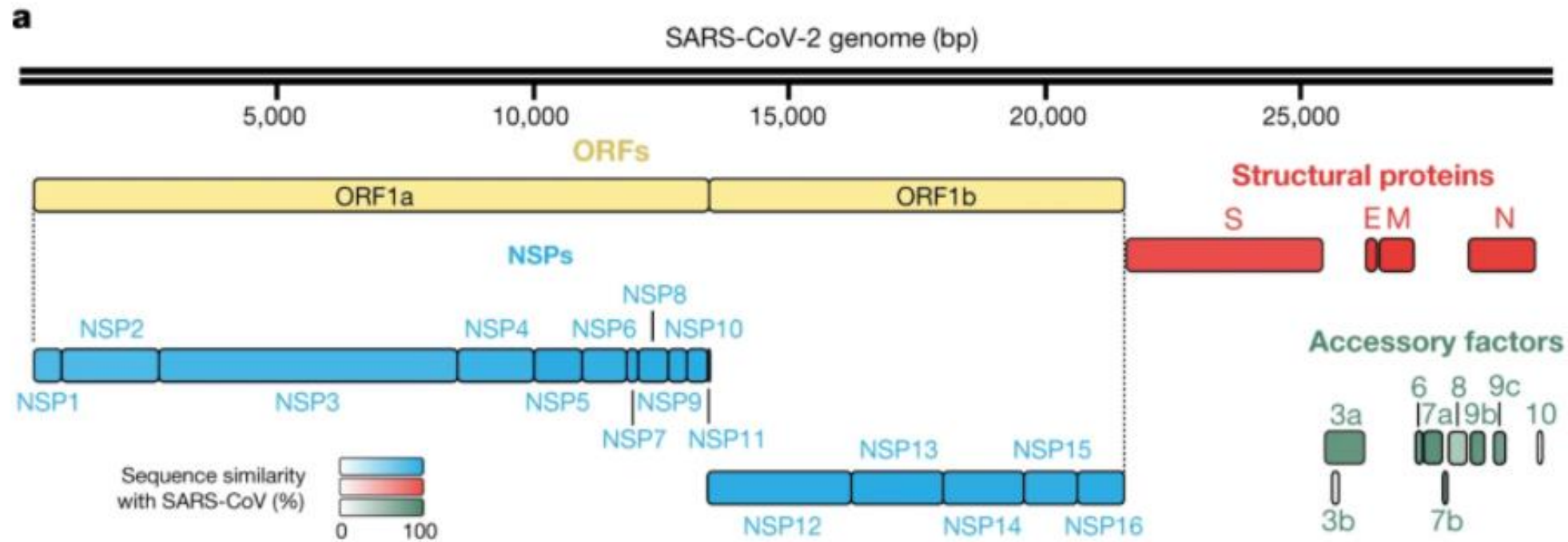


Localización geográfica de la ciudad de Wuhan



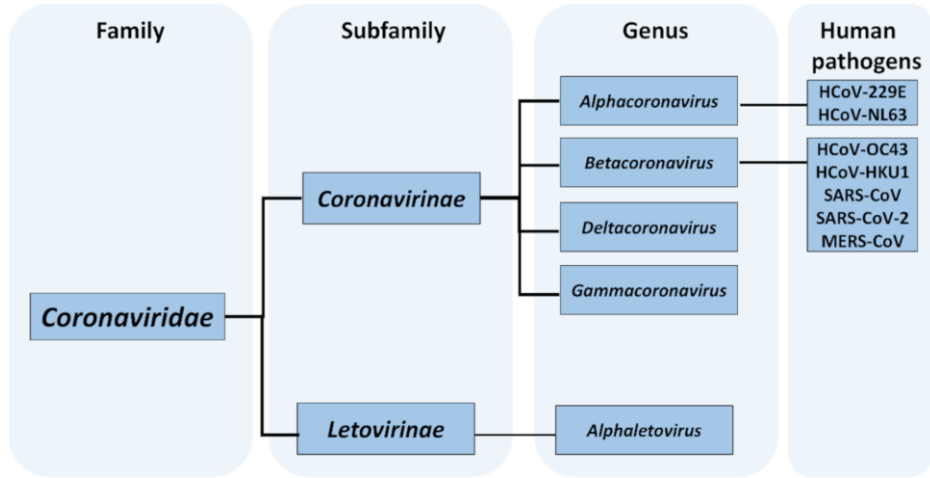
Mercado Huanan de mariscos en Wuhan

Introducción: Nuevo coronavirus humano



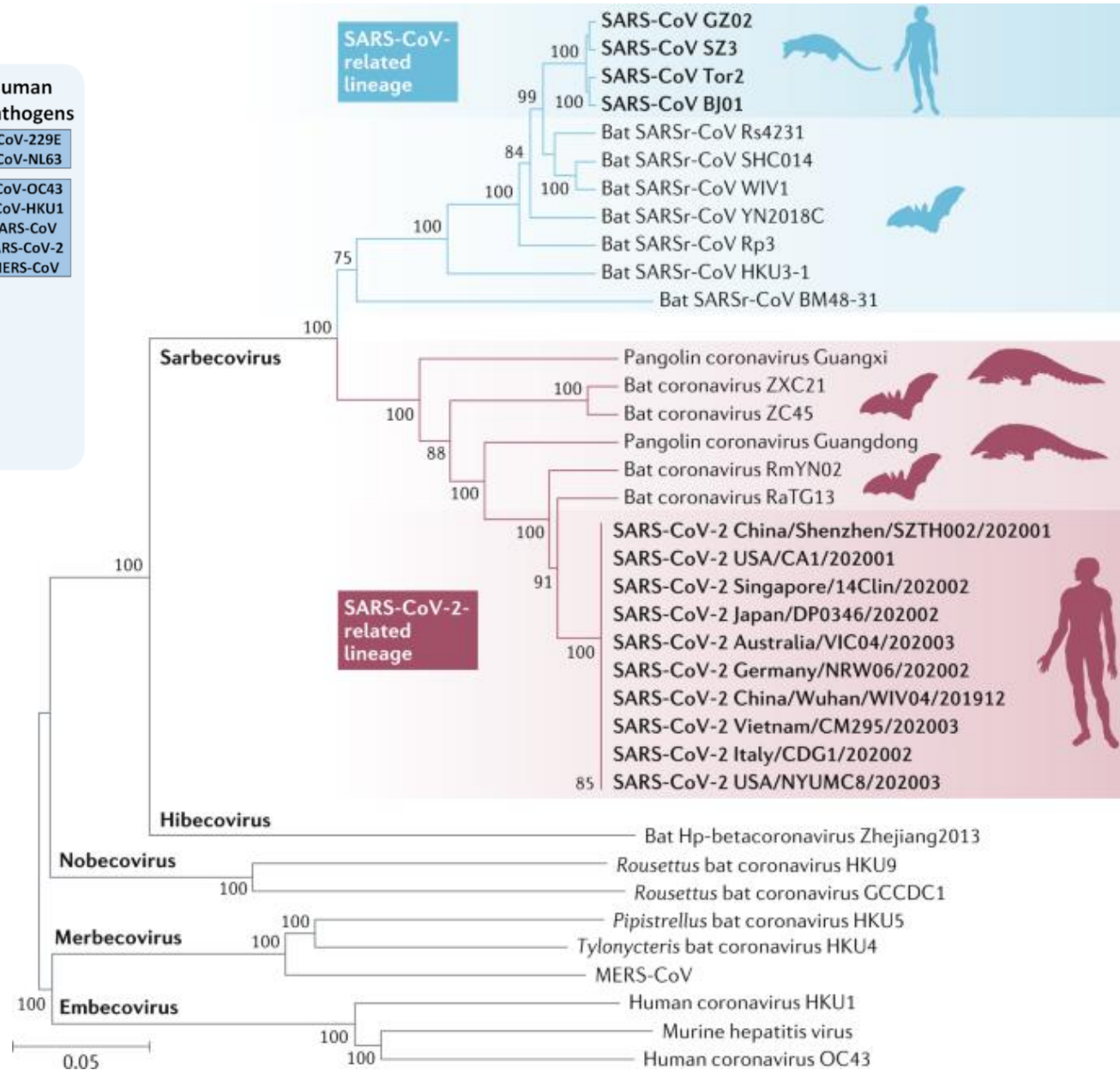
Gordon et al., 2020. Nature 583:459–468

Introducción: Coronaviridae

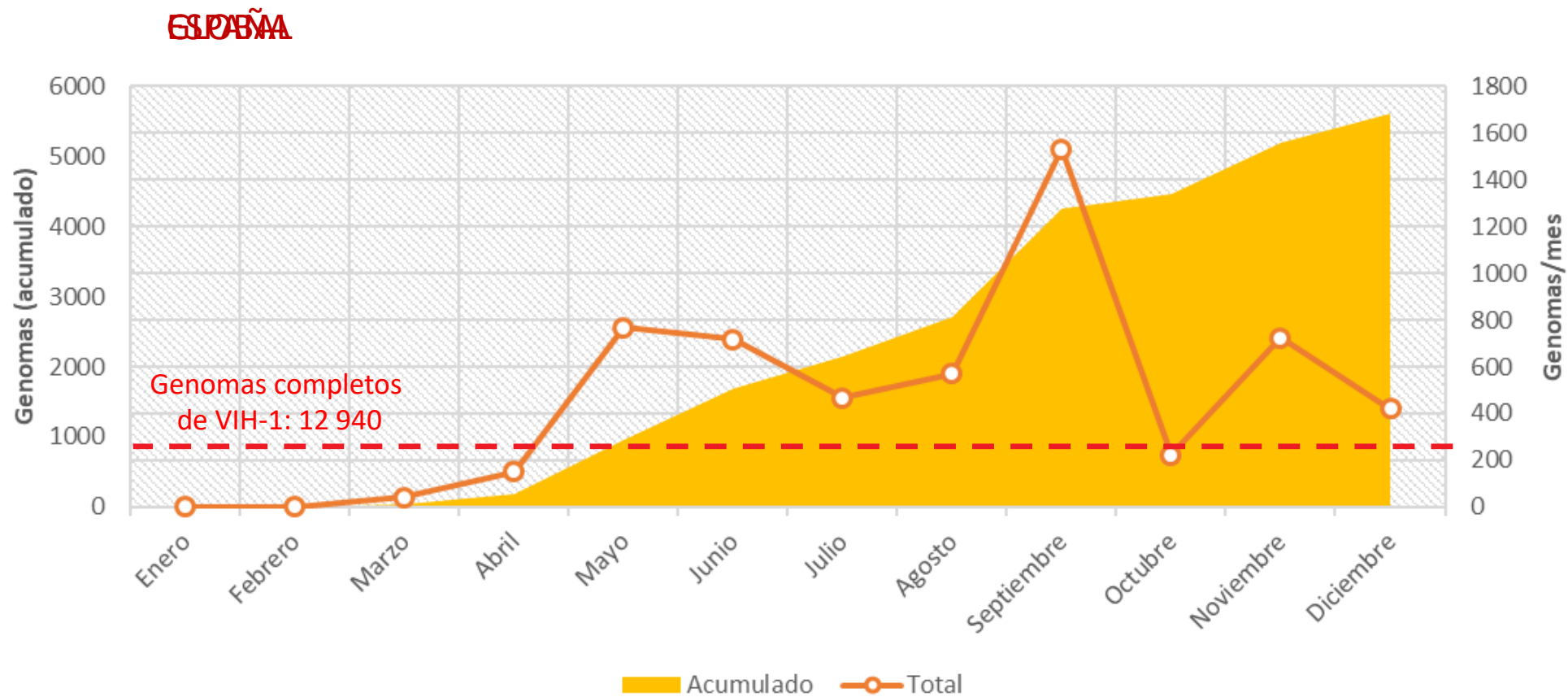


ICTV Taxonomy

Hu et al., 2020. Nature Reviews Microbiology



Introducción: Genomas completos secuenciados





Reino Unido:

- 2 662 699 casos
- **142 887 genomas secuenciados**
- 5.4% de todos los casos



Dinamarca:

- 169 358 casos
- 22 624 genomas secuenciados
- **13.4% de todos los casos**



España:

- 1 928 265 casos
- **5 615 genomas secuenciados**
- 0.29% de todos los casos



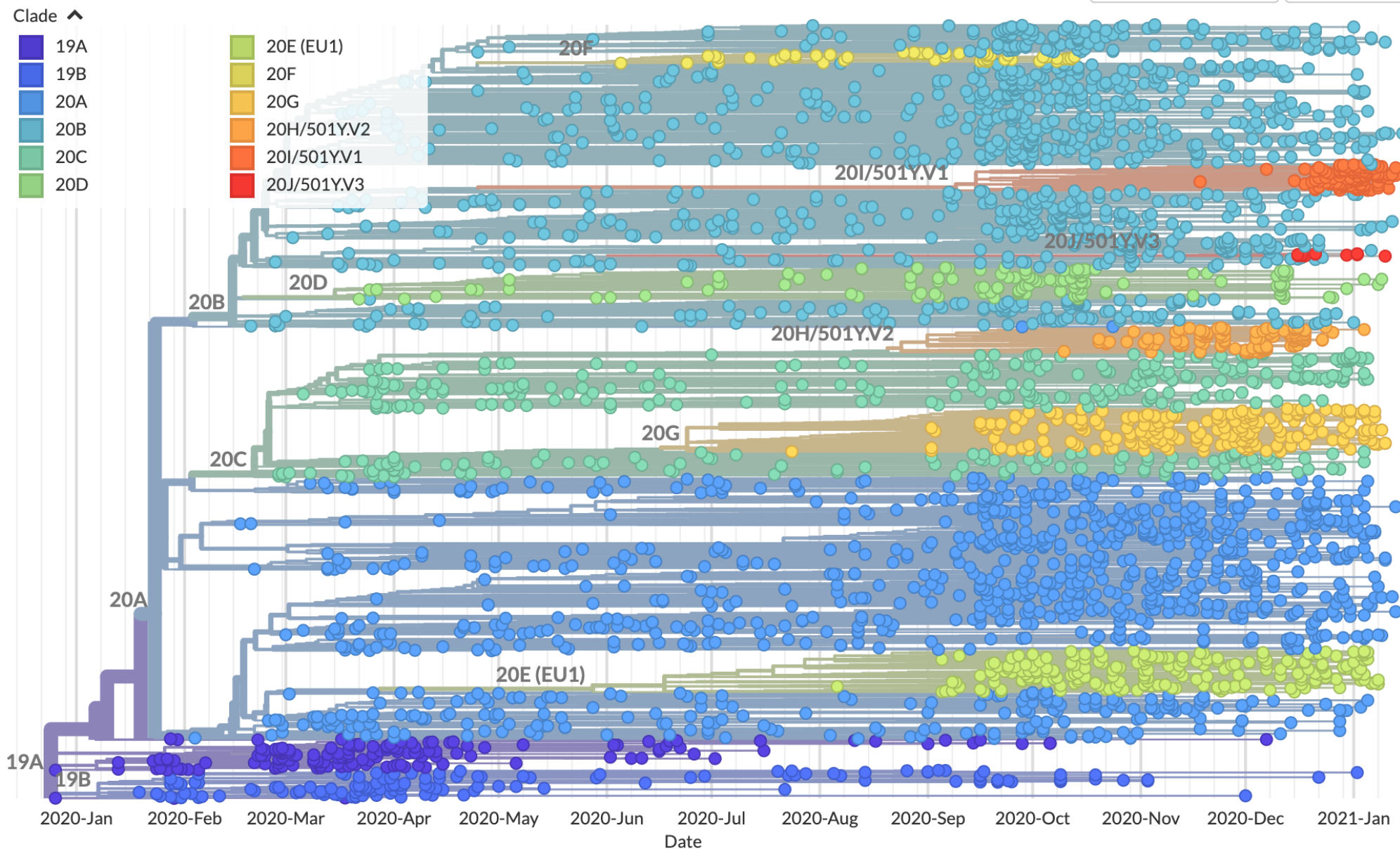
Europa (continente):

- 22 322 309 casos
- 204 078 genomas secuenciados
- **0.91% de todos los casos**

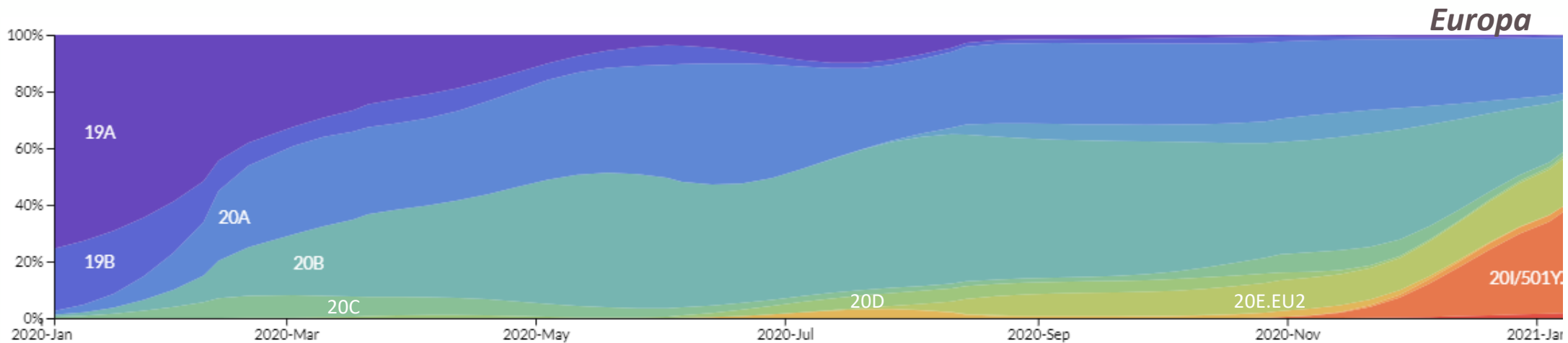
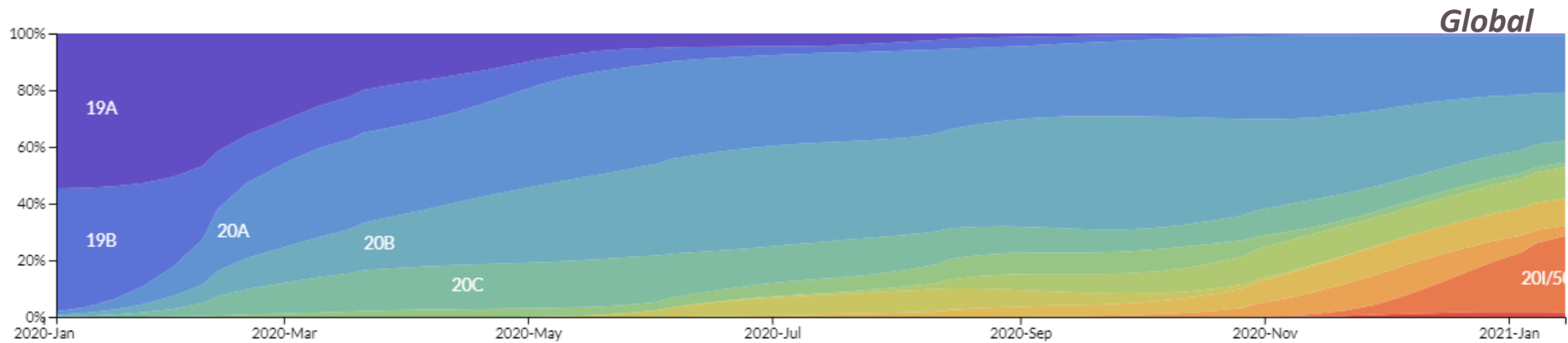
Datos: GISAID y Johns Hopkins University (04/01/2020)



Introducción: Filogenia de SARS-CoV-2: Nextstrain



Introducción: Filogenia de SARS-CoV-2

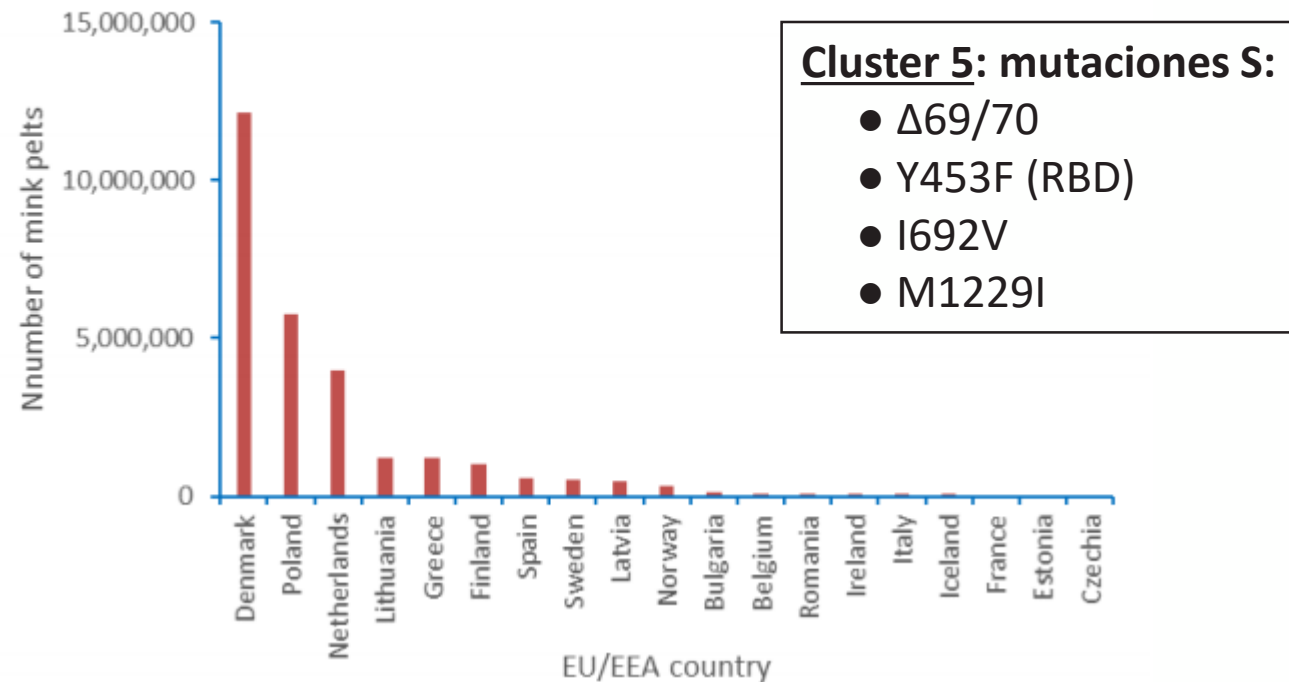


“Psicosis” por las nuevas mutaciones y su posible efecto sobre la efectividad de las vacunas

DINAMARCA



Figure 2. Number of mink pelts produced by EU/EEA country in 2019



- Más de 200 granjas afectadas
- Más de 200 casos en humanos
- Sacrificio de más de 15 millones de visones decretado por las autoridades danesas

Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020

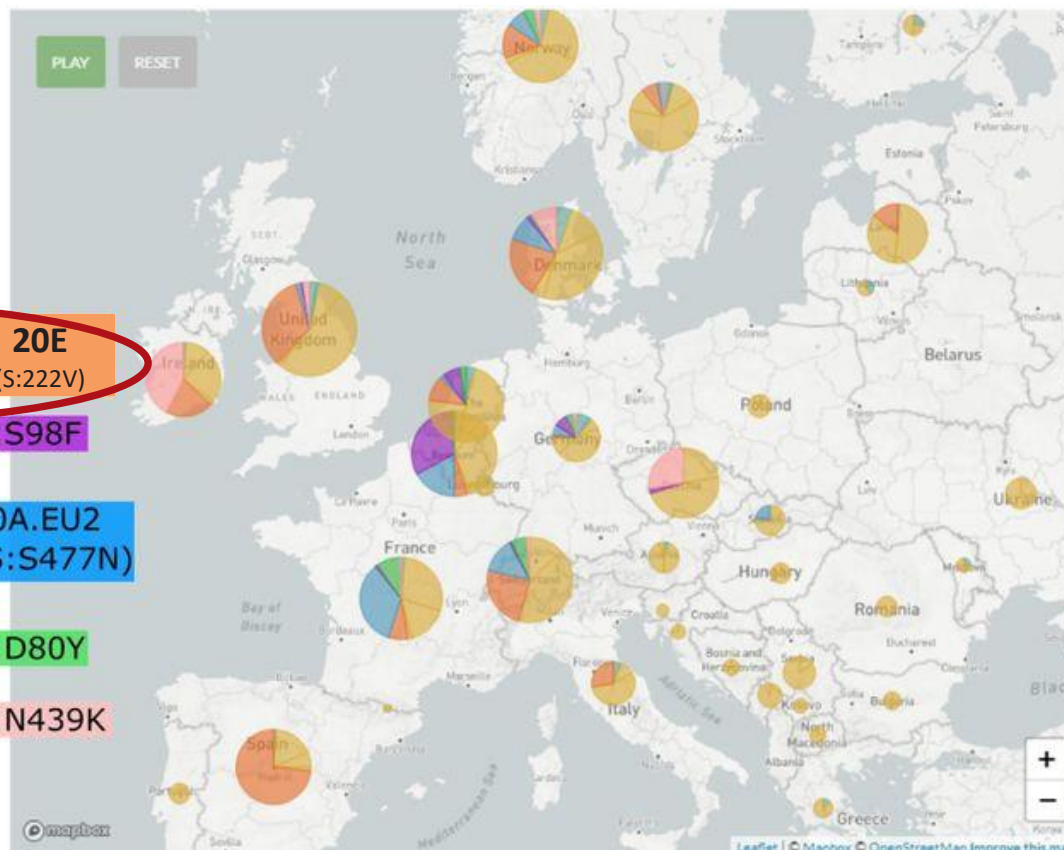
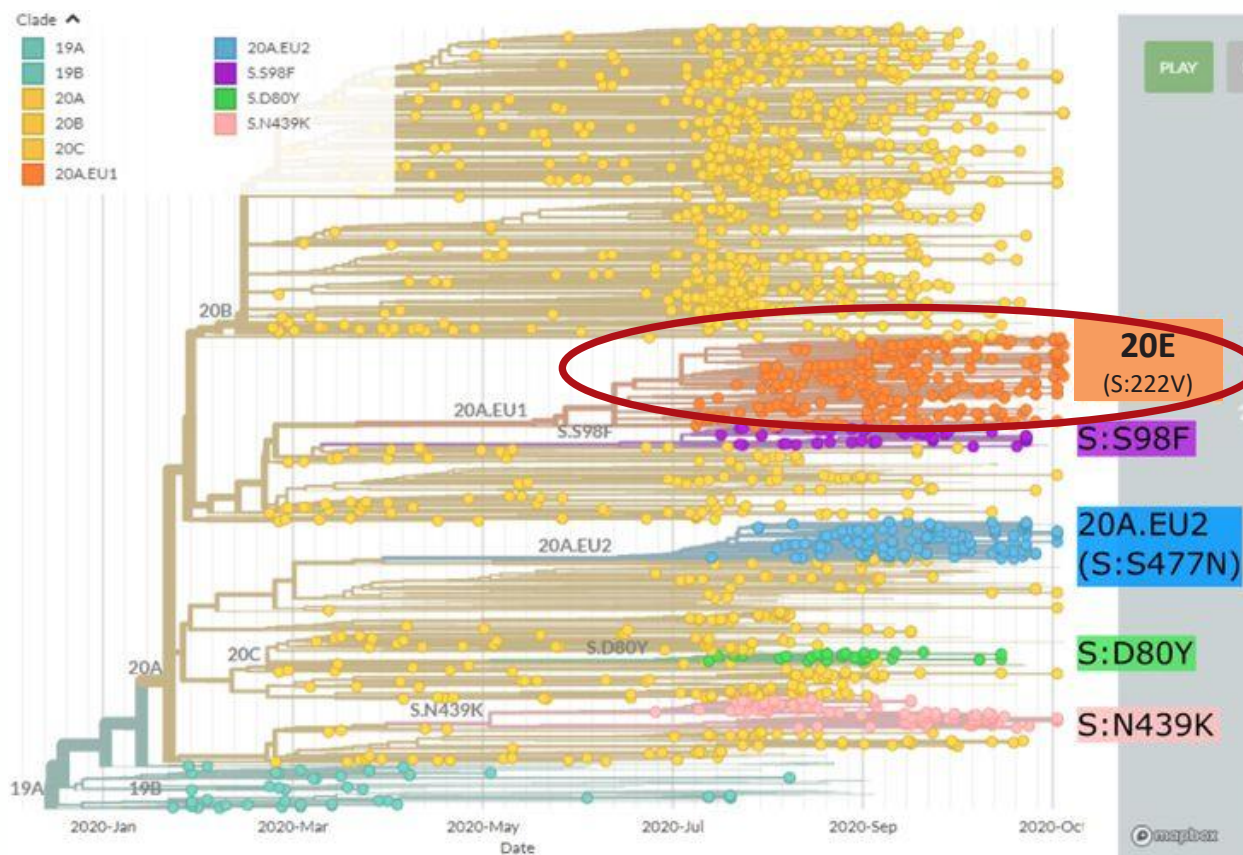
Comments (1)

Emma B. Hodcroft, Moira Zuber, Sarah Nadeau, Katharine H. D. Crawford, Jesse D. Bloom, David Veeler, Timothy G. Vaughan, Iñaki Comas, Fernando González Candelas, SeqCOVID-SPAIN consortium, Tanja Stadler, Richard A. Neher

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.25.20219063>

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.

Una nueva variante del coronavirus detectada en junio en España ya es una de las más frecuentes en Europa



20I/501Y.V1

BBC

Sign in

Home

News

Sport

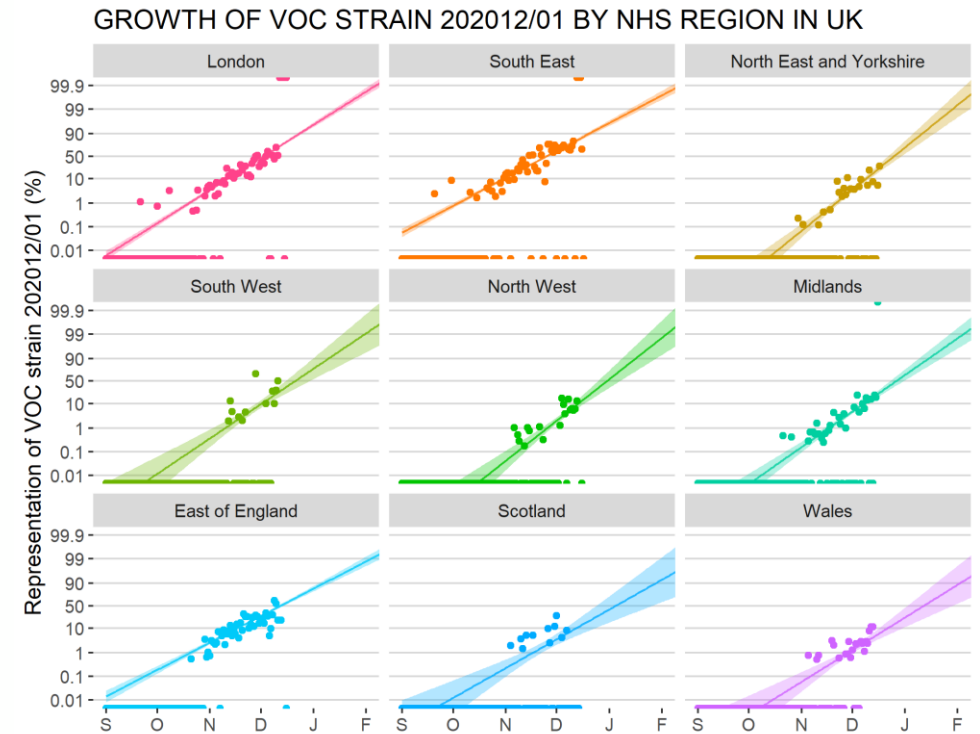
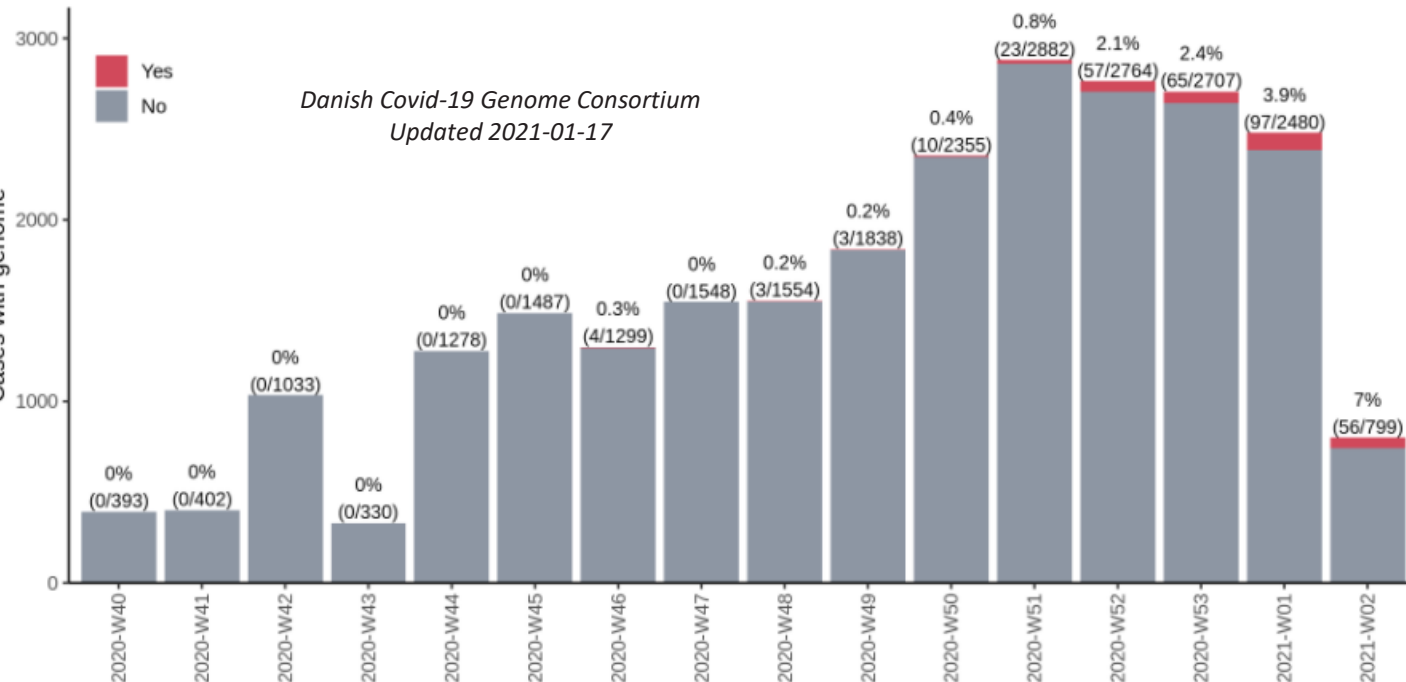
Re

NEWS

Home | Coronavirus | Video | World | UK | Business | Tech | Science | Stories | Ent

Health | Coronavirus

'New variant' of coronavirus identified in England



@TWenseleers
data COG-UK

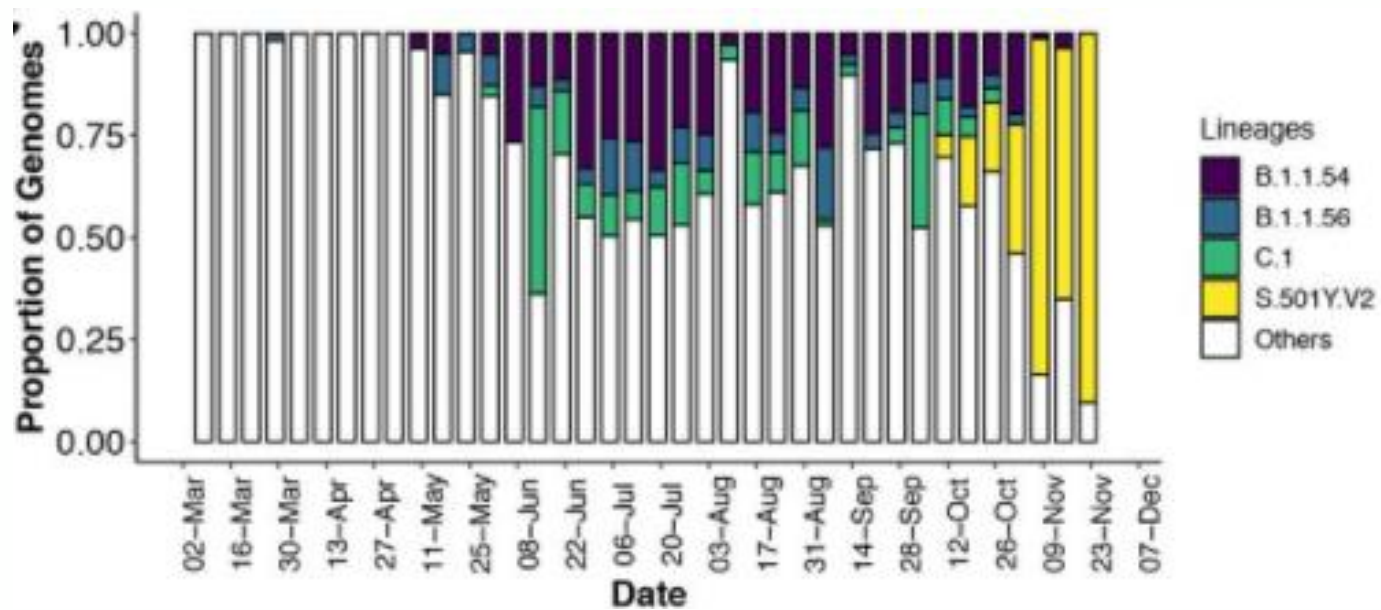
- S: Δ69/70 HV
- S: Δ144 Y
- S: N501Y (RBM)
- S: A570D
- S: P681H
- S: T716I
- S: S982A
- S: D1118H

ORF1ab, ORF8 y N

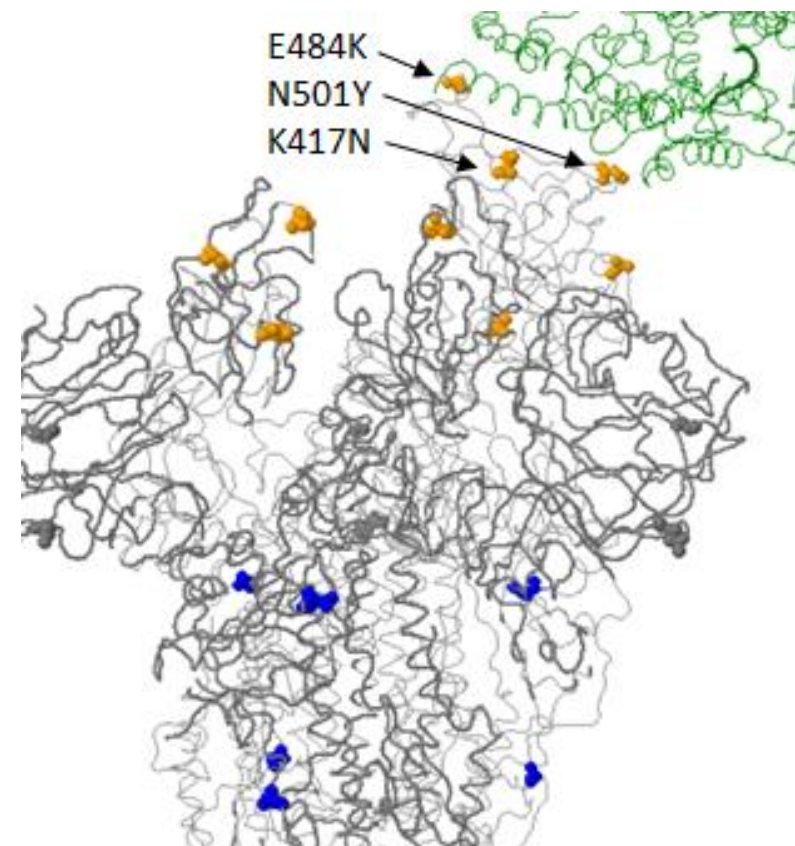


Reino Unido alerta ahora de que la variante sudafricana es «increíblemente preocupante»

- El ministro de Sanidad británico ha mostrado su inquietud por la variante 501YV2, hallada en Sudáfrica. Según algunos expertos, podría lograr «algún escape de la respuesta inmunitaria»



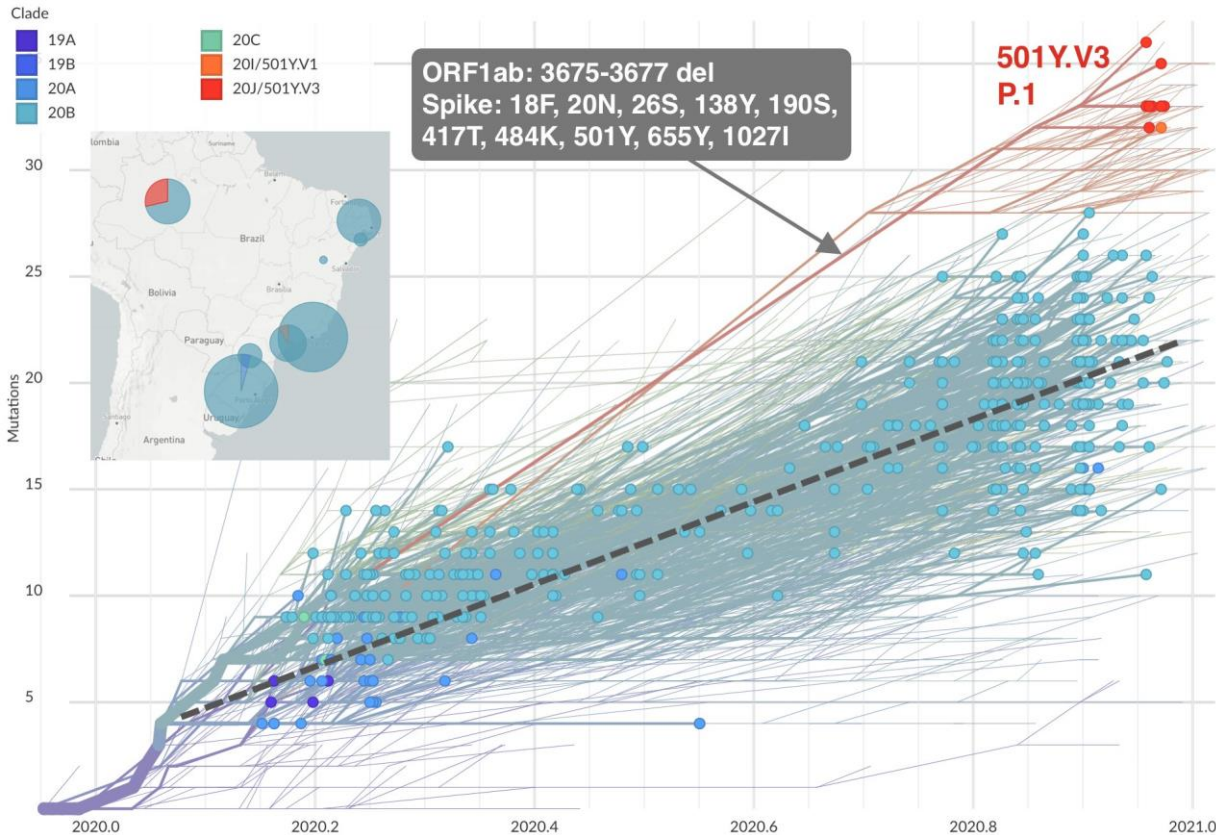
Tegally et al., medRxiv 2020



20J/501Y.V3

elDiario.es

América teme a la variante brasileña



@trvr 14-01-21



HEALTH AND SCIENCE

Ohio researchers say they've identified two new Covid strains likely originating in the U.S.

N501Y

PUBLISHED WED, JAN 13 2021-10:07 AM EST | UPDATED WED, JAN 13 2021-4:43 PM EST



L452R

Health

Another coronavirus variant linked to growing share of cases, several large outbreaks, in California

Health officials stress they haven't determined whether the variant might be more contagious or resistant to vaccines

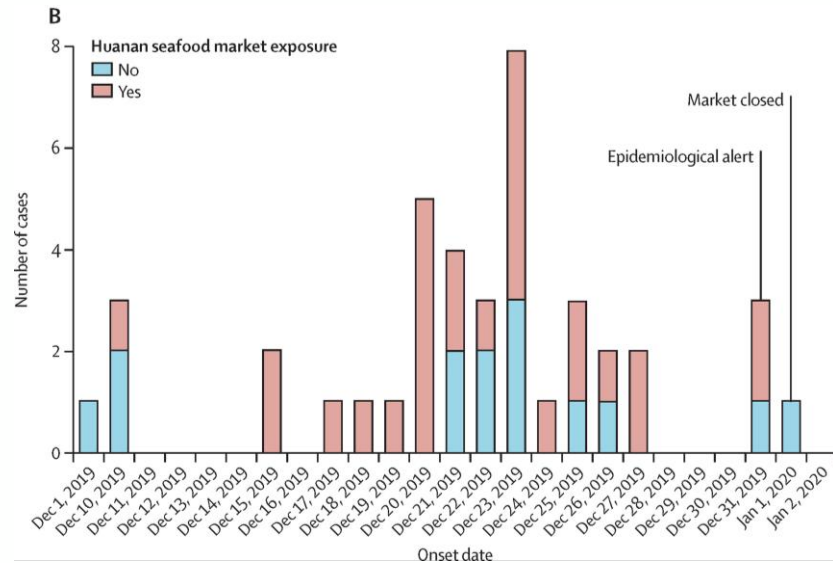


¿Cómo fue el comienzo de la epidemia en España?

Introducción: Origen del SARS-CoV-2 en Europa

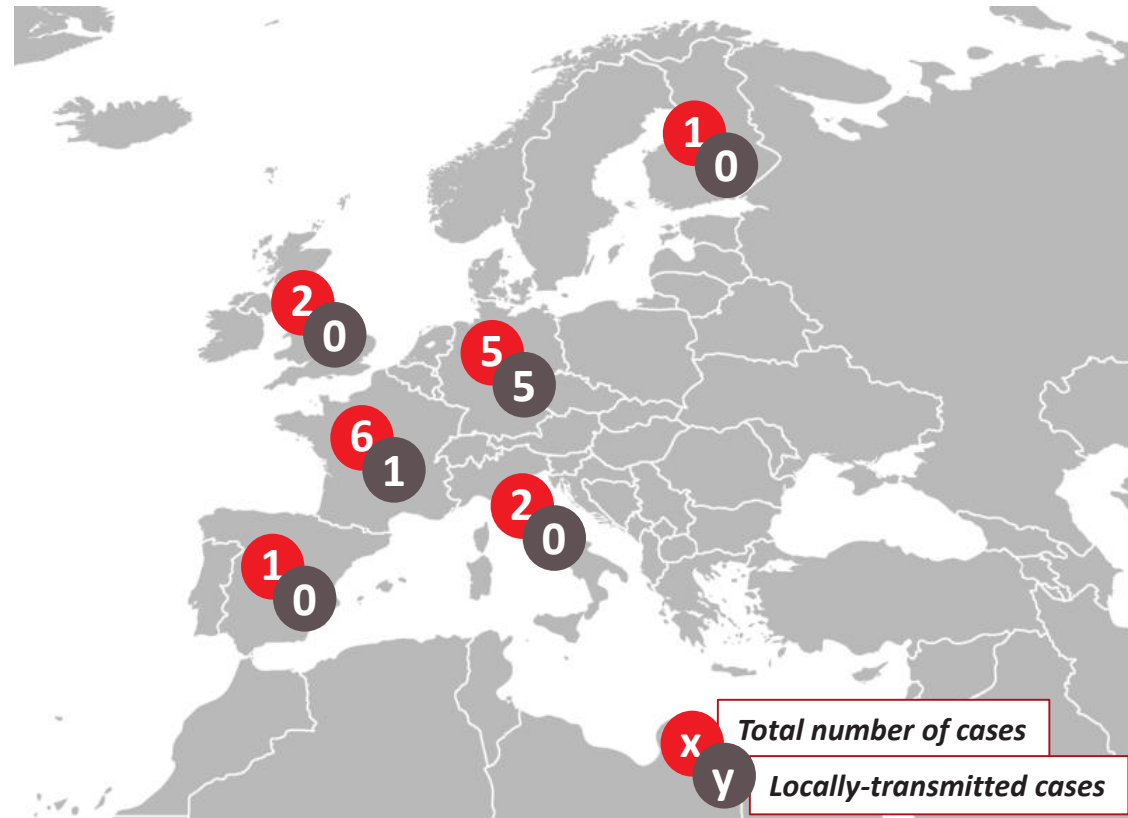
Desde Wuhan a Europa

Primeras infecciones en Wuhan



Lancet 2020, 395:497-506

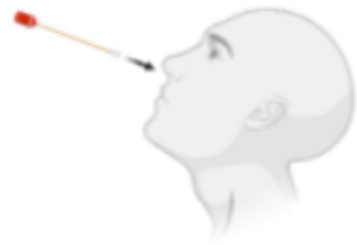
Primeras infecciones en Europa (enero 2020)



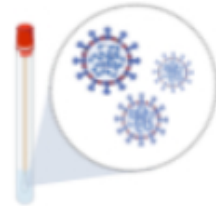
ECDC publication. Communicable disease threats report, 26 January – 1 February 2020, week 5 and Informe SARS-CoV-2 nº 2. 20 de febrero de 2020 (ISCIII)

¿Qué ocurrió en España?

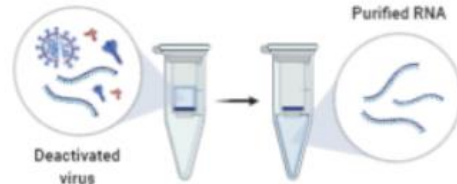
Estudio de los **12.512** primeros genomas secuenciados



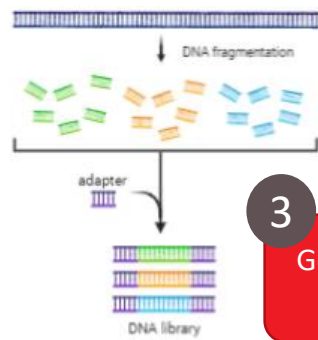
1 Toma de muestra



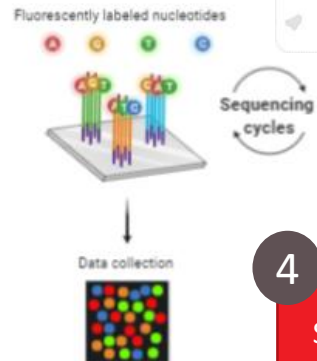
Se incluyeron un total de 290 genomas completos de España (61 secuenciados en el ISCIII y 229 de GISAID*)



2 Extracción de RNA



3 Genoteca de ADNc



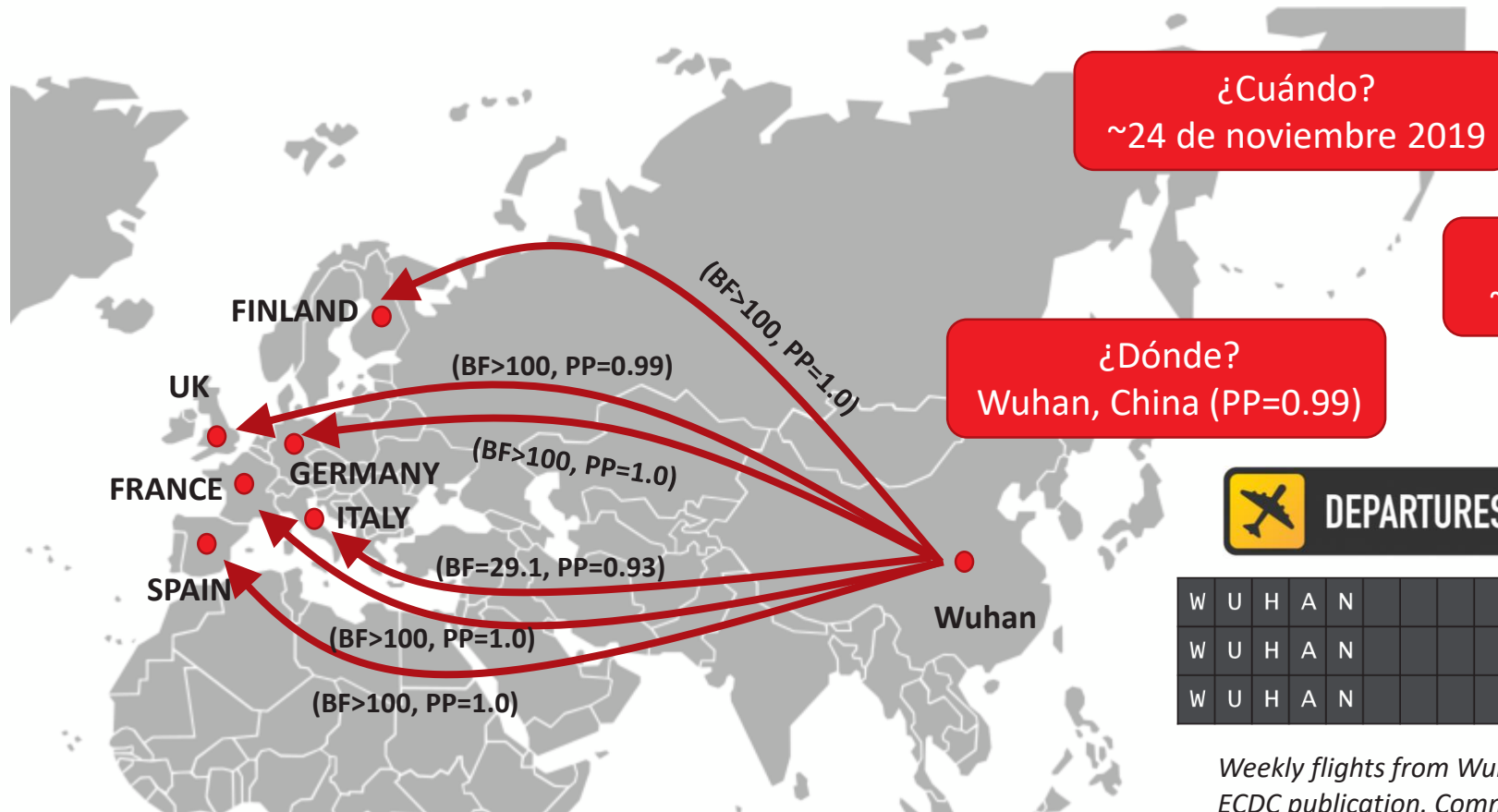
4 Secuenciación



¿Cómo llegó el coronavirus a Europa?



Rambaut A, et al., 2016
Suchard MA, et al. 2018
Rambaut A, et al., 2018
Bielejec F, et al., 2016



¿Cuándo?
~24 de noviembre 2019

Tasa de evolución:
~44 sustituciones/año

¿Dónde?
Wuhan, China (PP=0.99)

DEPARTURES

W	U	H	A	N				
W	U	H	A	N				
W	U	H	A	N				

ARRIVALS

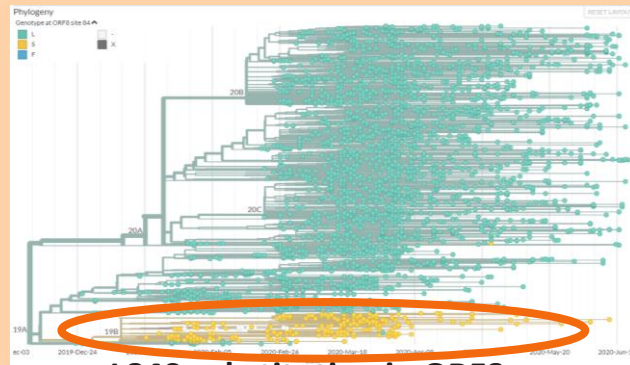
P	A	R	I	S			x	6
R	O	M	E				x	3
L	O	N	D	O	N		x	3

Weekly flights from Wuhan to European cities. Source: ECDC publication. Communicable disease threats report, 26 January – 1 February 2020, week 5

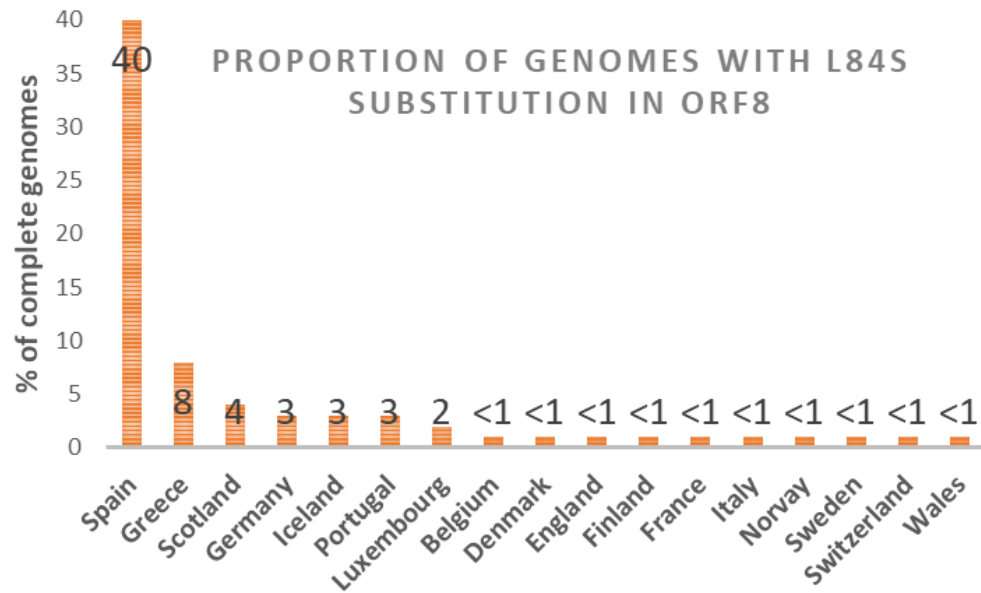


¿Cómo llegó el coronavirus a España?

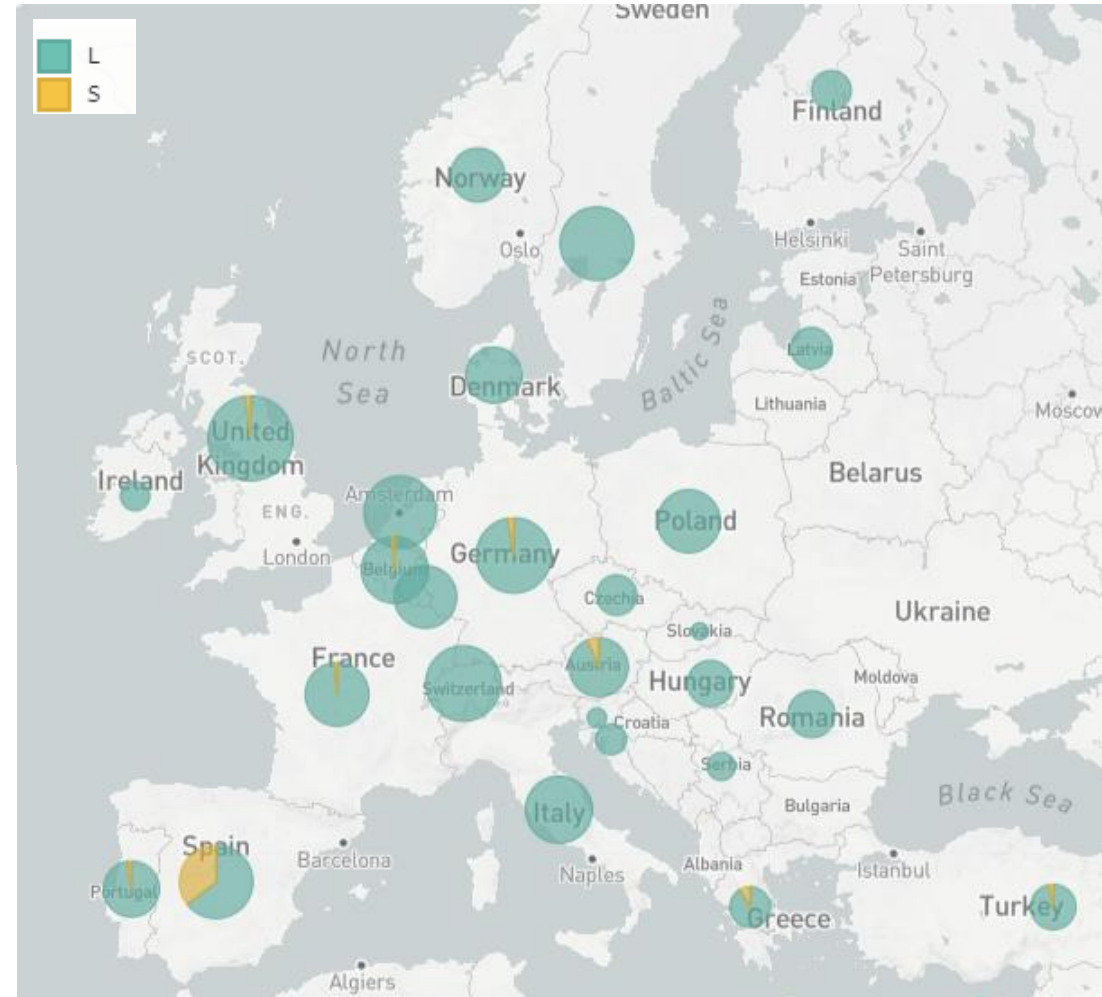
Clado 19B



L84S substitution in ORF8

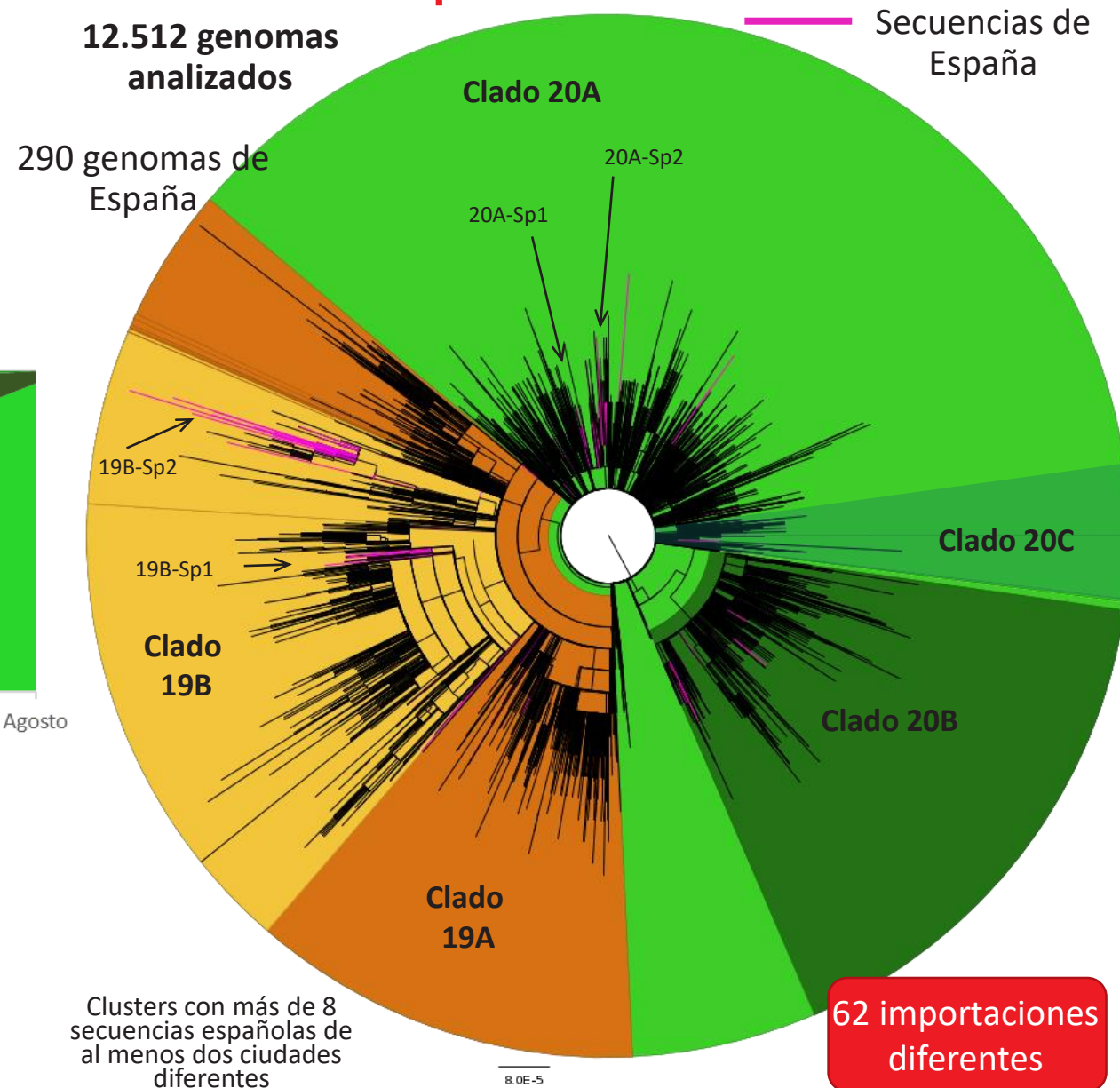
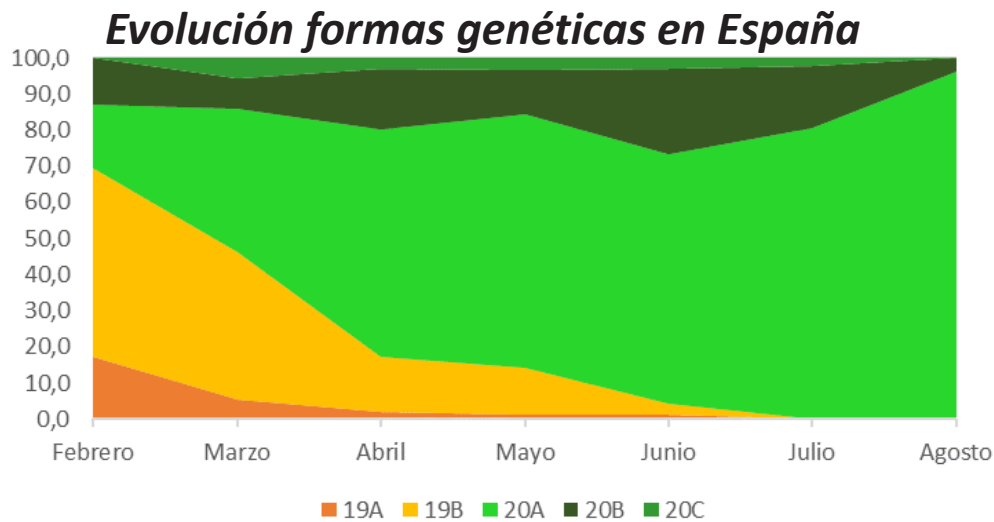


Genomas completos hasta 1 de junio 2020



Source: Nextstrain 26 June, 2020 (Hadfield et al., Bioinformatics 2018)

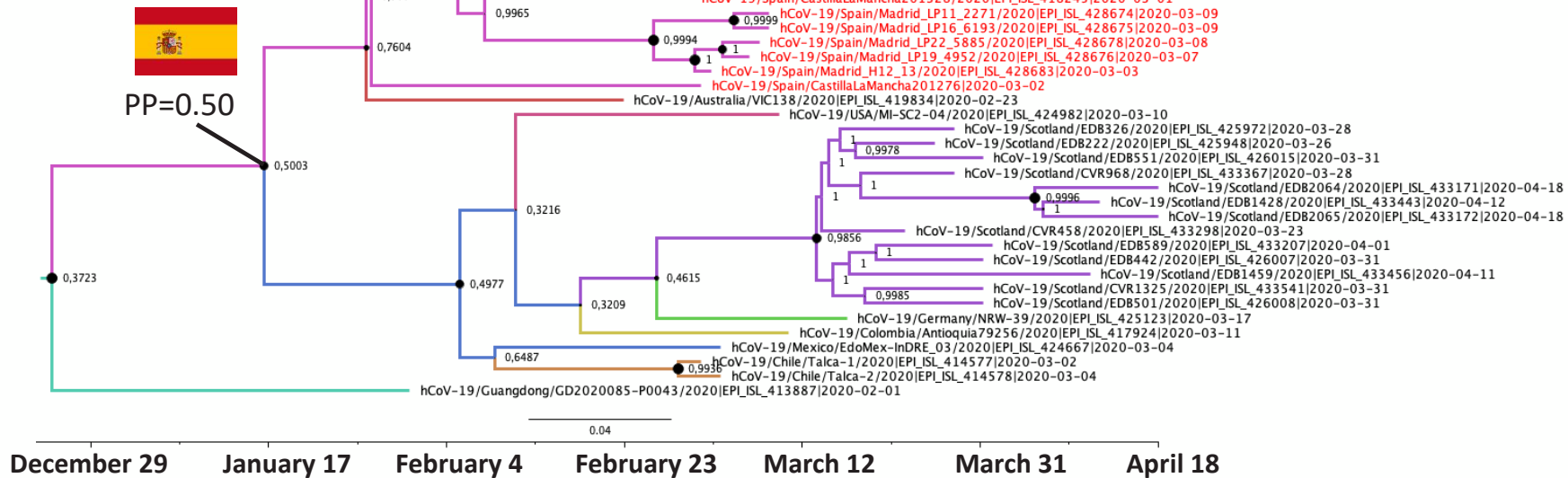
¿Cómo llegó el coronavirus a España?



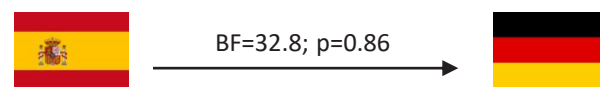
19B-Sp1

January 2020						
SUN	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

(95% HPD Dec. 23-Feb. 16)



- Location
- Australia
 - Chile
 - Colombia
 - England
 - Germany
 - Greece
 - Guangdong
 - Jordan
 - Mexico
 - Portugal
 - Scotland
 - Spain
 - USA



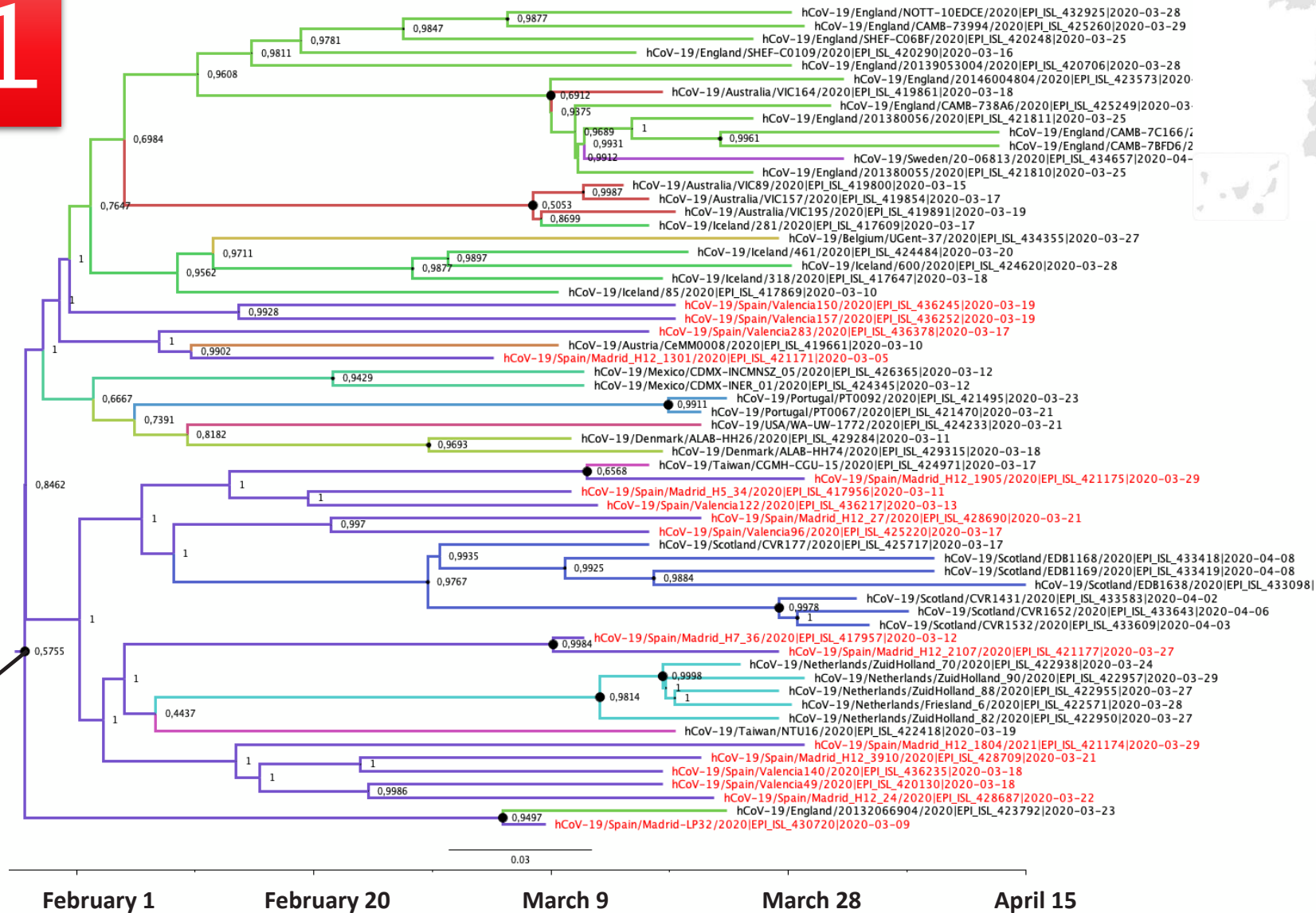
20A-Sp1

January 2020						
SUN	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

(95% HPD Dec. 26-Feb. 26)



PP=0.58



- Location**
- Australia
 - Austria
 - Belgium
 - Denmark
 - England
 - Iceland
 - Mexico
 - Netherlands
 - Portugal
 - Scotland
 - Spain
 - Sweden
 - Taiwan
 - USA



BF=20.66; p=0.93



BF=13.06; p=0.70



19B-Sp2

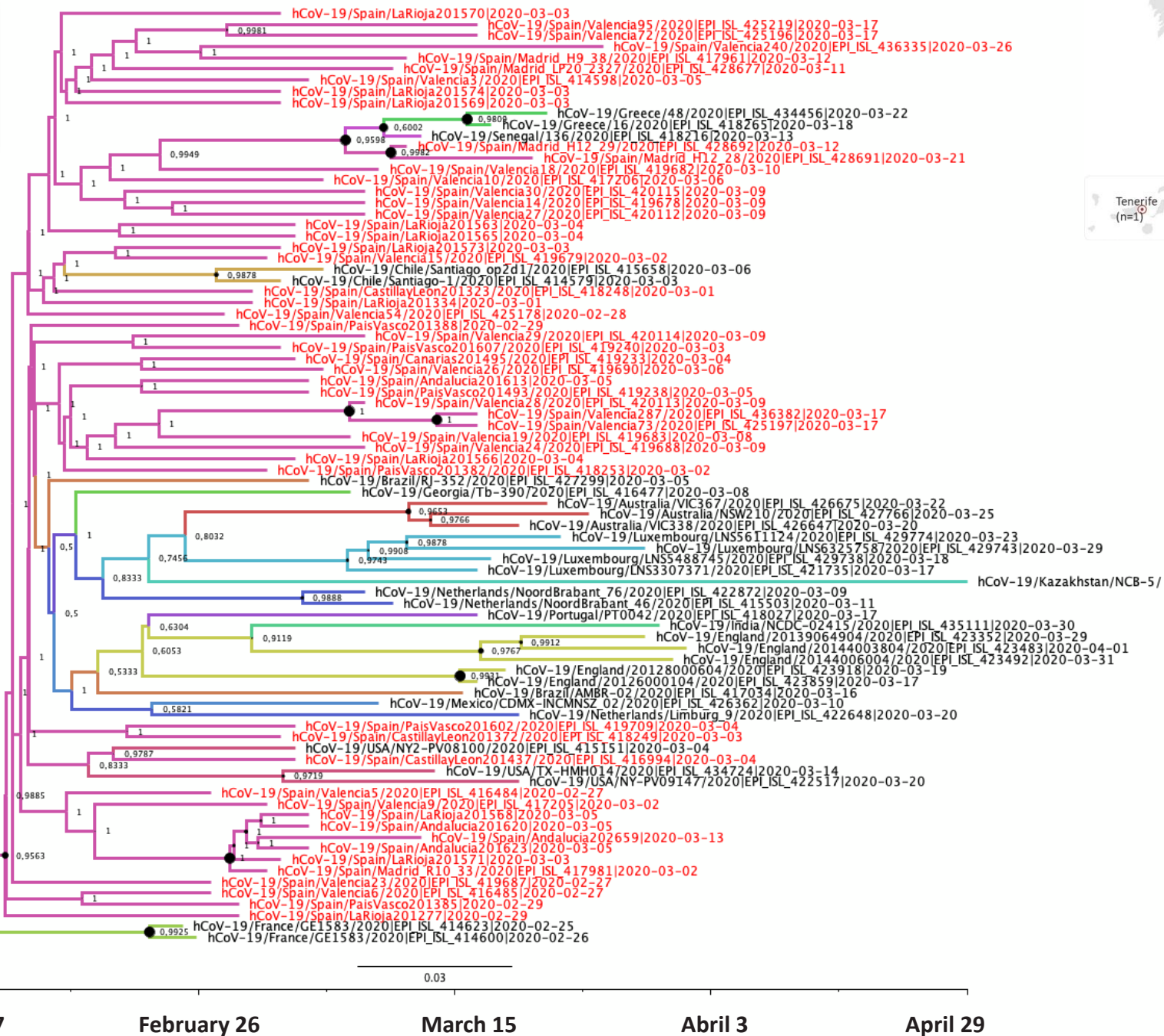
February 2020

SUN	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29

(95% HPD Jan. 16-Feb. 21)



PP=0.56



- Location
- Argentina
 - Australia
 - Austria
 - Denmark
 - England
 - Greece
 - Iceland
 - Netherlands
 - Portugal
 - Russia
 - Scotland
 - Spain
 - Sweden
 - USA
 - Wales



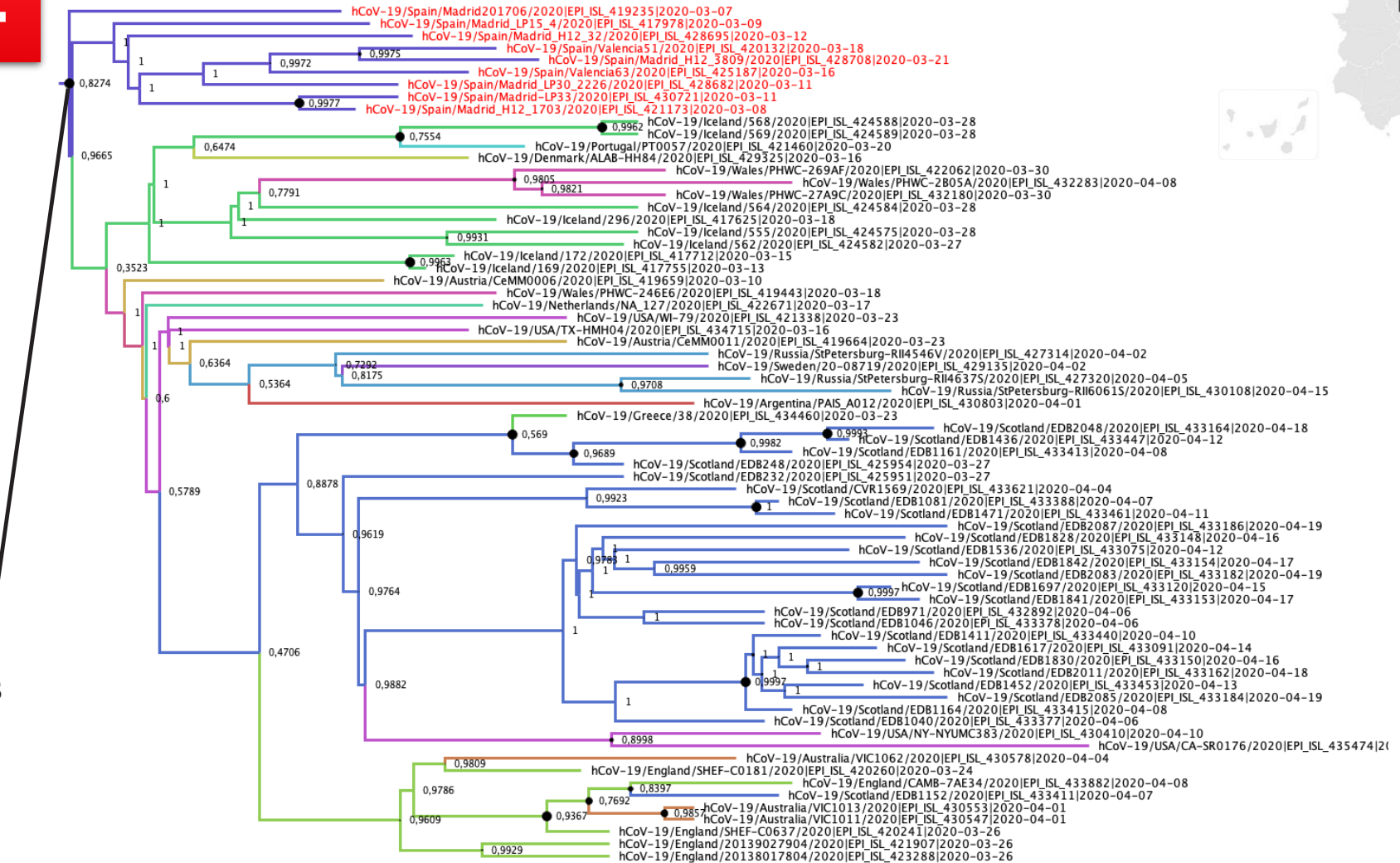
20A-Sp2

February 2020						
SUN	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29

(95% HPD Jan. 29-Mar. 2)



PP=0.83



- Location
- Argentina
 - Australia
 - Austria
 - Denmark
 - England
 - Greece
 - Iceland
 - Netherlands
 - Portugal
 - Russia
 - Scotland
 - Spain
 - Sweden
 - USA
 - Wales

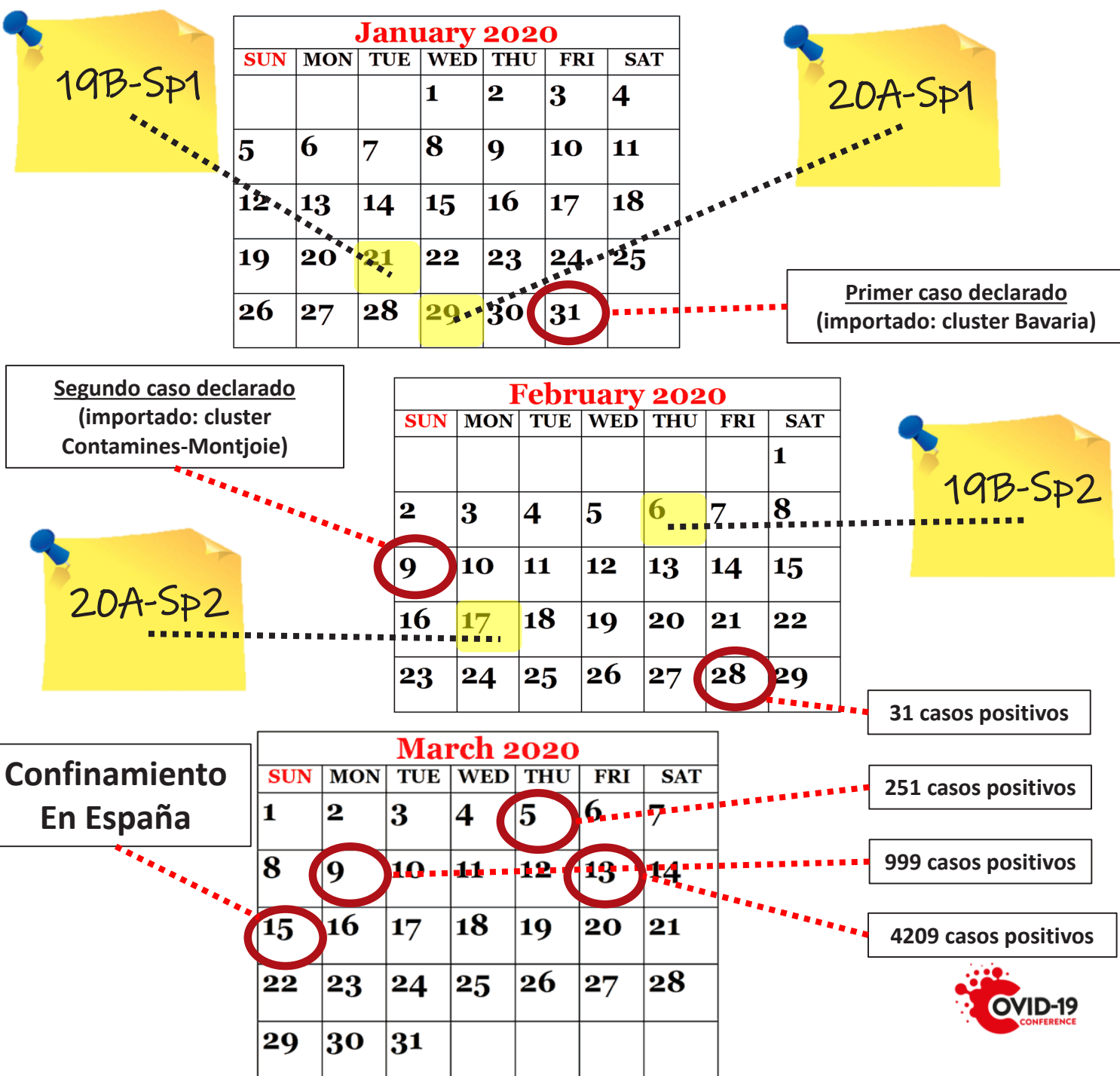
February 15 March 5 March 23 April 11 April 29



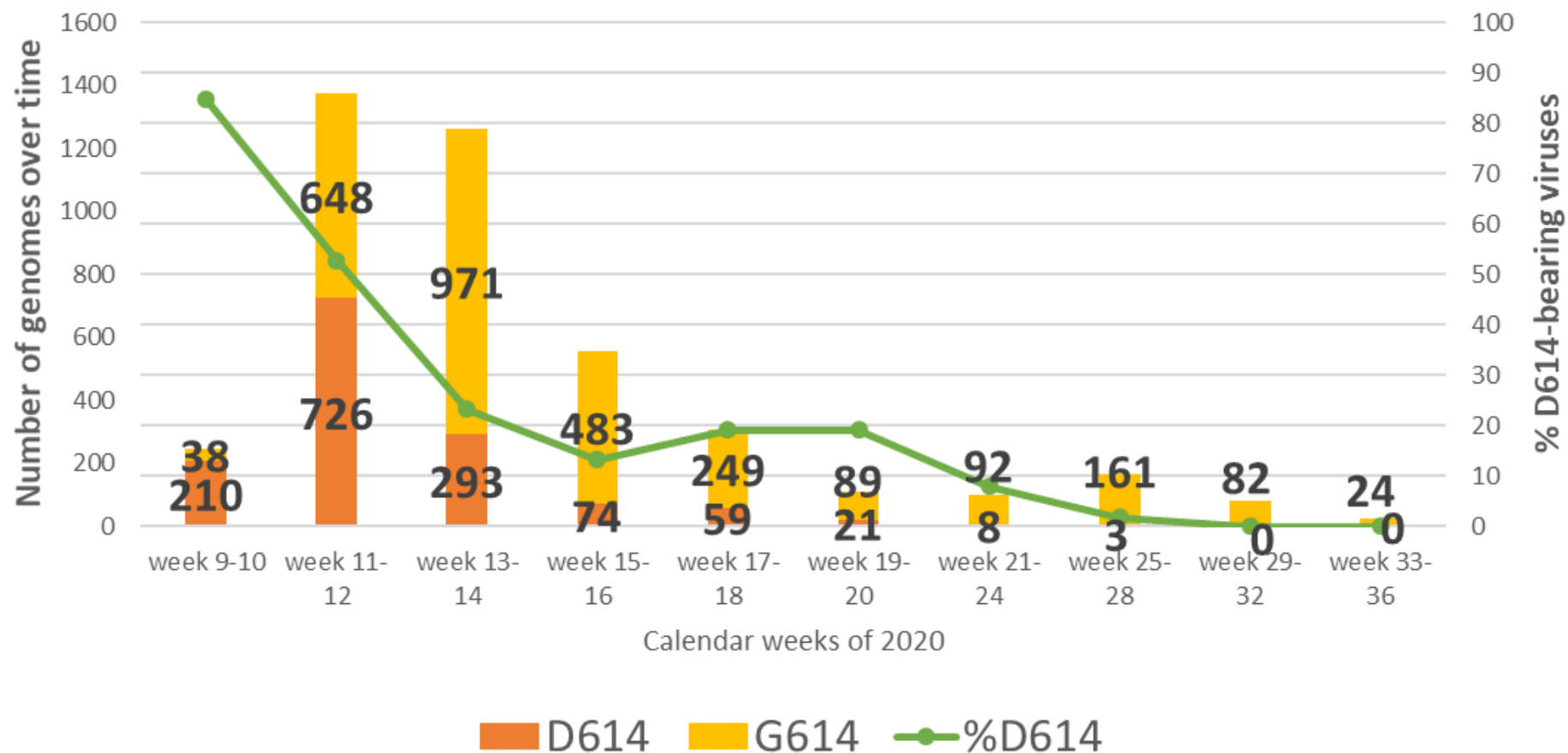
CONCLUSIÓN 1



Al menos 4 introducciones resultaron en la emergencia de clusters transmitidos localmente originados no más tarde de mediados de febrero

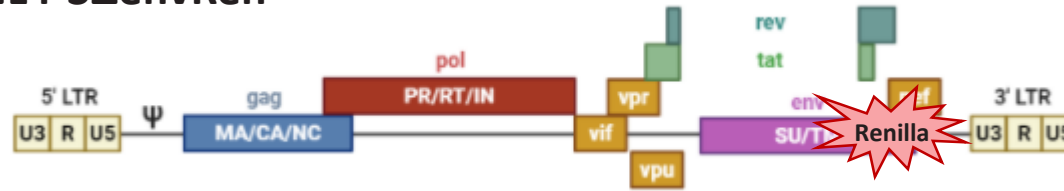


Mutación D614G en España y su efecto en la infectividad



Mutación D614G en España y su efecto en la infectividad

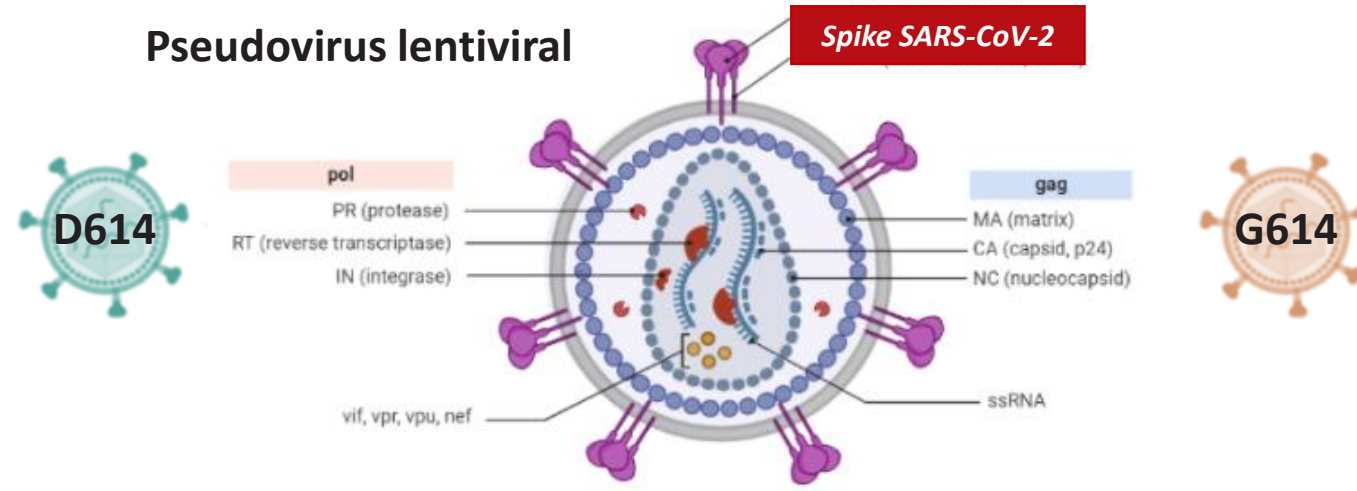
pNL4-3ΔenvRen



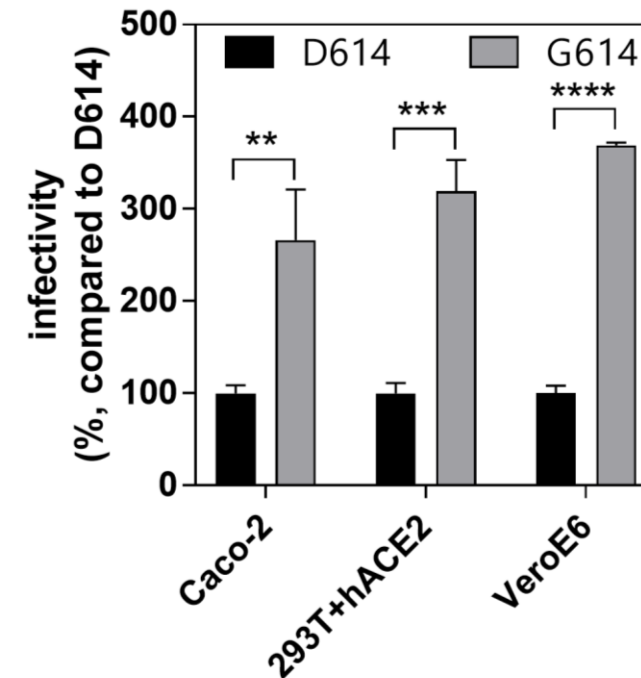
García-Pérez et al., J Med Virol 2007

Pseudovirus lentiviral

Spike SARS-CoV-2



Ensayos de infección



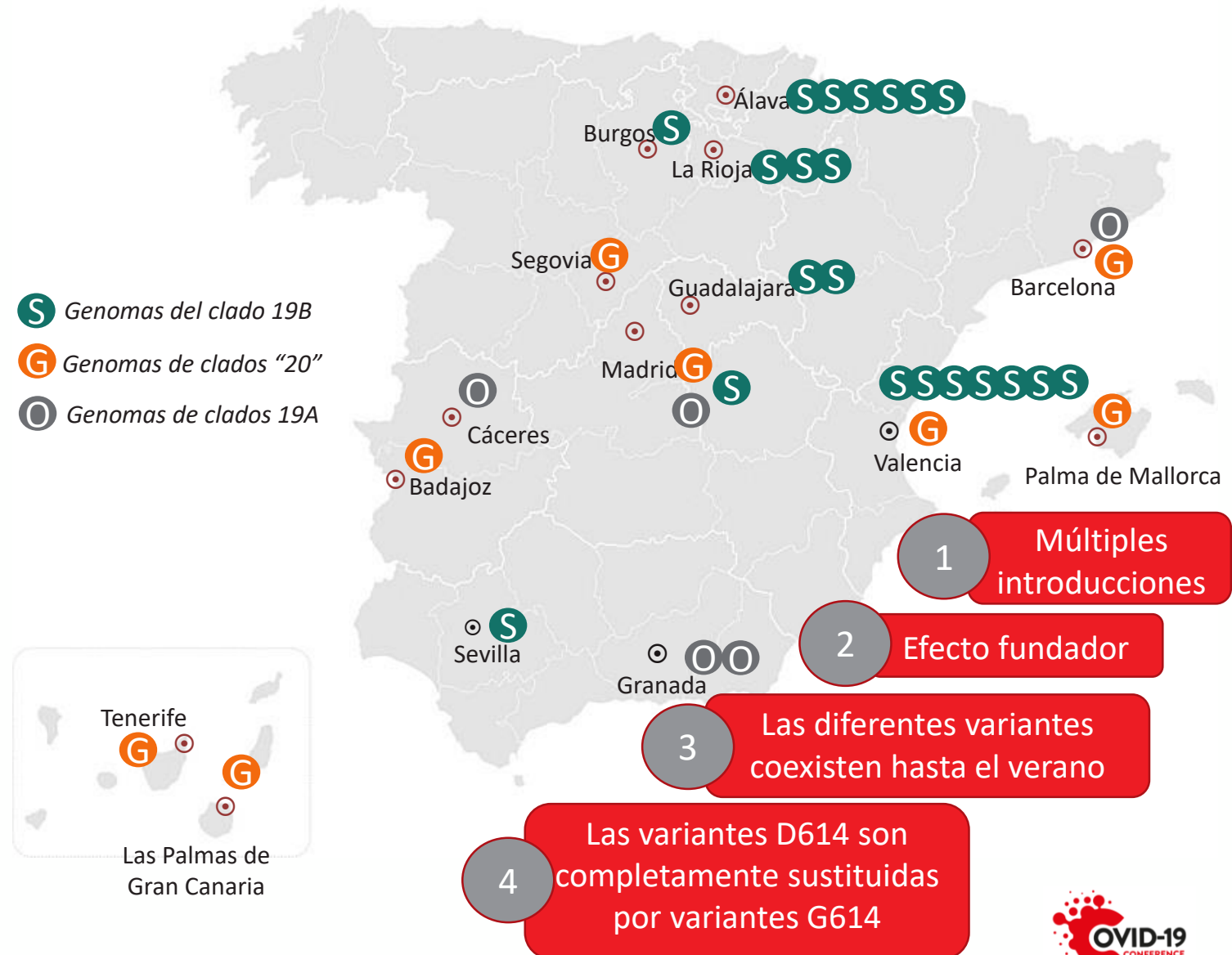
García-Pérez et al., Retrovirology 2015

CONCLUSIÓN 2



El inicio de la epidemia en España estuvo marcado por un efecto fundador, seguido por una sustitución de las variantes D614 por variantes G614

GENOMAS SECUENCIADOS HASTA EL DÍA 1 MARZO

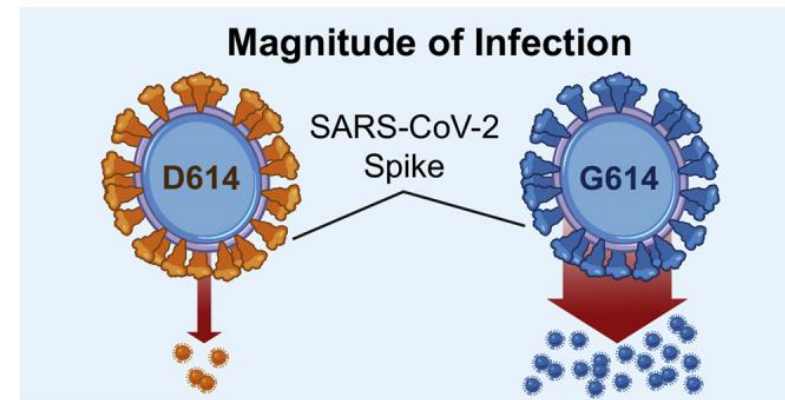
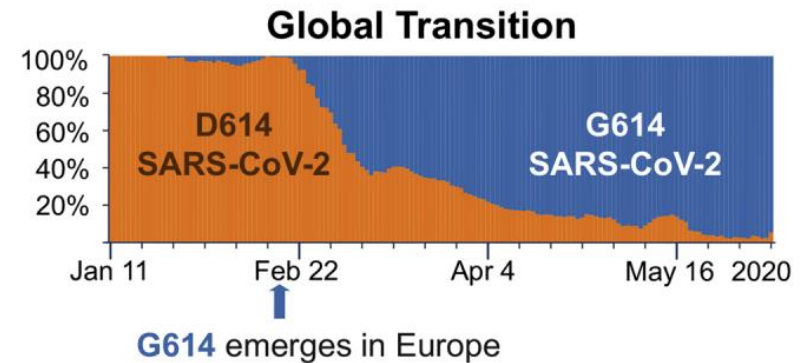


Source: GISAID 30 June, 2020 (Shu et al., Eurosurveillance 2017)

CONCLUSIÓN 3



La mutación D614G se asocia a una mayor infectividad en ensayos de infección de pseudovirus y podría suponer una ventaja para el *fitness* viral y un aumento en su transmisibilidad



Cell. 2020 Aug 20; 182(4): 812–827.e19.
doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043; 10.1016/j.cell.2020.06.043

PMCID: PMC7332439
PMID: [32697968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32697968/)

Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus

Bette Korber,^{1,2,10,*} Will M. Fischer,¹ Sandrasegaram Gnanakaran,¹ Hyejin Yoon,¹ James Theiler,¹ Werner Abfalterer,¹ Nick Hengartner,¹ Elena E. Giorgi,¹ Tanmoy Bhattacharya,¹ Brian Foley,¹ Kathryn M. Hastie,³ Matthew D. Parker,⁴ David G. Partridge,⁵ Cariad M. Evans,⁵ Timothy M. Freeman,⁴ Thushan I. de Silva,^{5,6} Sheffield COVID-19 Genomics Group, Charlene McDanal,⁷ Lautaro G. Perez,⁷ Haili Tang,⁷ Alex Moon-Walker,^{3,8,9} Sean P. Whelan,⁹ Celia C. LaBranche,⁷ Erica O. Saphire,³ and David C. Montefiori,⁷ on behalf of the



Mutación D614G

Article | Published: 26 October 2020

Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness

Jessica A. Plante, Yang Liu, Jianying Liu, Hongjie Xia, Bryan A. Johnson, Kumari G. Lokugamage, Xianwen Zhang, Antonio E. Muruato, Jing Zou, Camila R. Fontes-Garfias, Divya Mirchandani, Dionna Scharton, John P. Billelo, Zhiqiang Ku, Zhiqiang An, Birte Kalveram, Alexander N. Freiberg, Vineet D. Menachery, Xuping Xie ✉, Kenneth S. Plante ✉, Scott C. Weaver ✉ & Pei-Yong Shi ✉

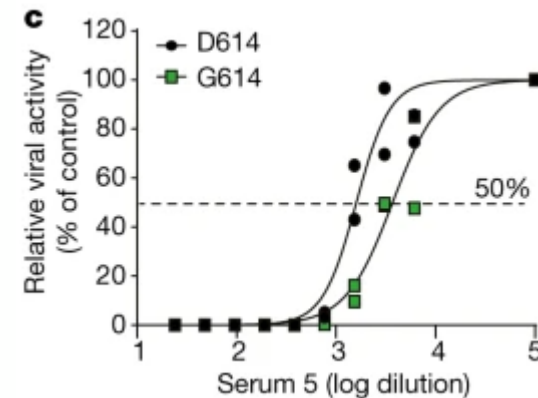
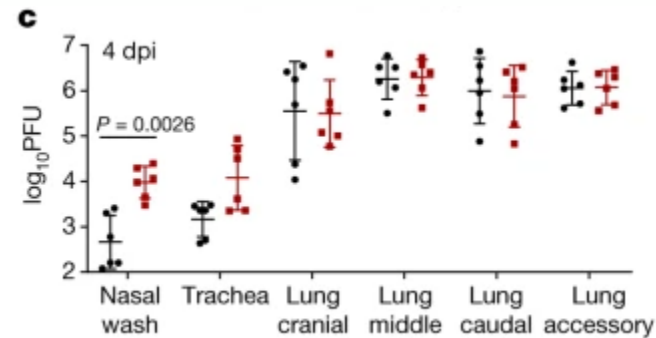
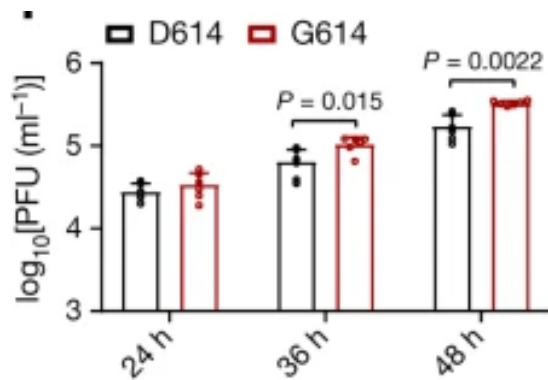
Nature (2020) | Cite this article



D614G: mayor infectividad en líneas celulares de pulmón humano

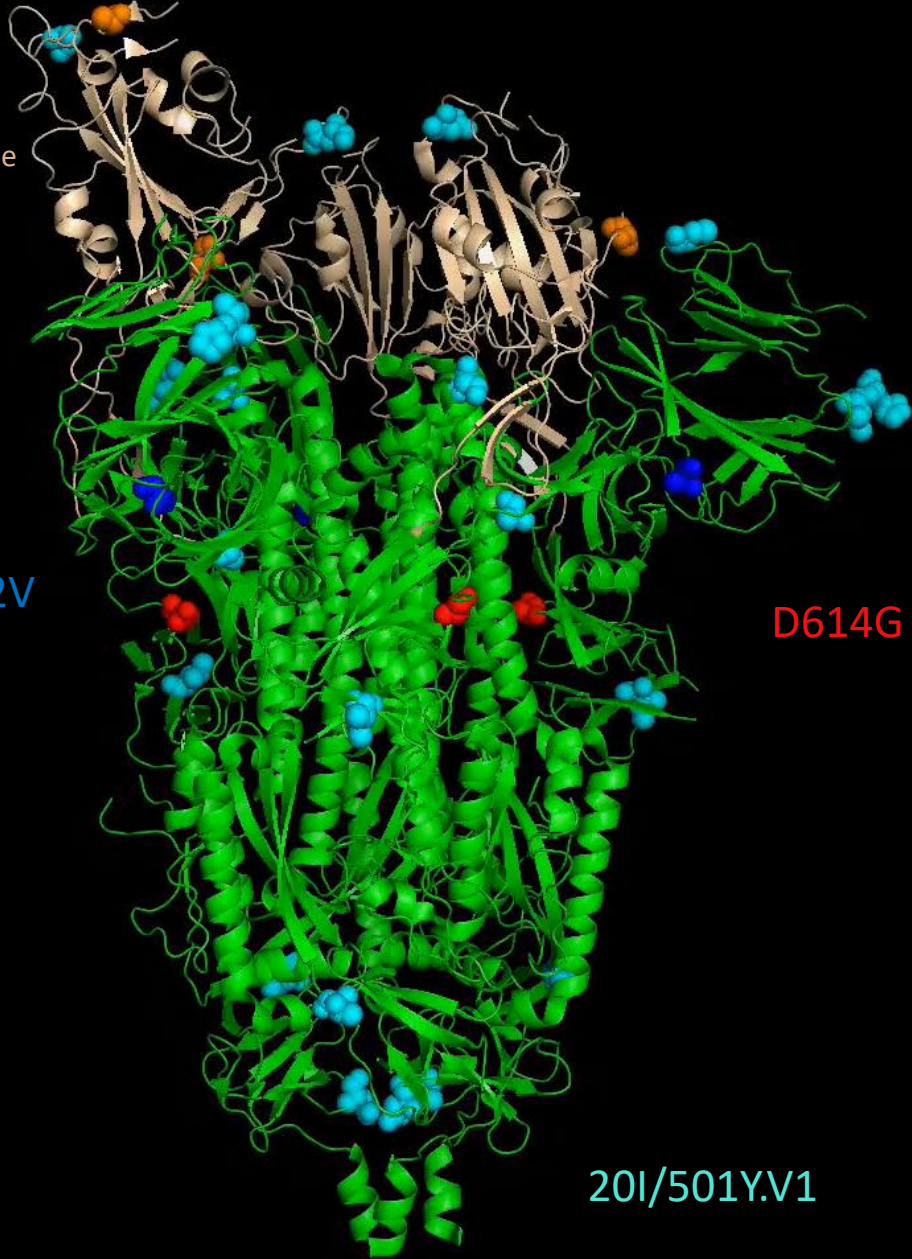
D614G: mayor replicación en tracto respiratorio superior (pero no en pulmones de hamsters infectados)

D614G: mayor susceptibilidad a neutralización



TRÍMERO ESPÍCULA (conformación abierta)

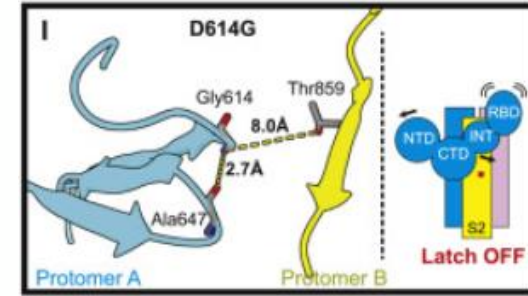
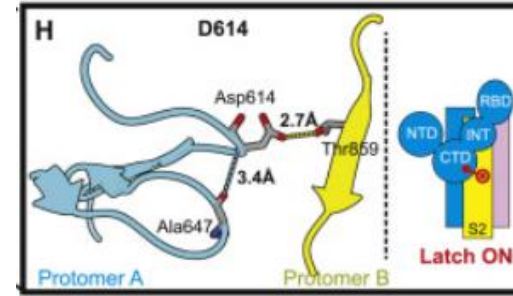
Dominio de unión al receptor



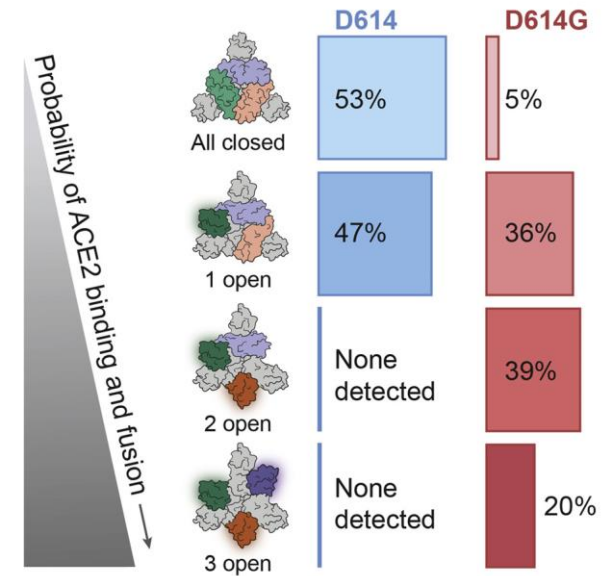
A222V

D614G

2019-05-01



Receptor binding domain conformation



Yurkovetskiy *et al.* Cell 2020

CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA

¿Preguntas?



fdiezf@isciii.es



@frandifu



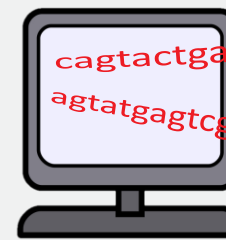
Retrovirus lab

Javier García-Pérez
Mayte Pérez-Olmeda
Michael Thomson
José Alcamí



Respiratory viruses

M. Iglesias-Caballero
Francisco Pozo
Inmaculada Casas



Bioinformatics unit

Sara Monzón
Sarai Varona
Isabel Cuesta

Genomics unit

Pilar Jiménez
Ángel Zaballos
Mercedes Jiménez

cagtactgacgtgtcacatgatgactgggtcatgcagtac
agtatgagtcgtacgctcagtactgactgacgtgtcaactgactg

¡Gracias!

Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Hospital General Universitario de Guadalajara
Hospital General de Segovia
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Hospital Santa María Nai
Hospital Universitario La Paz
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Hospital Universitario 12 de Octubre

Hospital Universitario Ramón y Cajal
Hospital Txagorritxu de Vitoria
Hospital Clínico de Valencia
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Hospital Universitario de Canarias
Hospital San Pedro