

Una tecnología de secuenciación genómica identifica de manera retrospectiva casos no diagnosticados del virus Toscana en España

10/11/2023



Insecto (flebotomo) que actúa como vector de transmisión del virus Toscana (imagen del ECDC). Foto de familia de la 44ª Reunión del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas.

Una investigación liderada por un equipo del **Centro Nacional de Microbiología (CNM)** del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha confirmado que una herramienta específica para secuenciar genomas, denominada secuenciación metagenómica de próxima generación (mNGS) no dirigida, puede identificar el agente causal en casos de meningitis a las que no se ha llegado a un diagnóstico etiológico por métodos convencionales.

El artículo se ha publicado en el órgano de difusión del centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (**ECDC**), *Eurosurveillance*, una de las revistas con mayor factor de impacto en el campo de las enfermedades infecciosas. El estudio ha permitido identificar varios casos de infección por virus Toscana que se dieron en España entre 2015 y 2019, y que habían sido diagnosticados como casos de meningitis aséptica de etiología desconocida.

El hallazgo es importante para mejorar la vigilancia de patógenos considerados emergentes en países como España. El trabajo, realizado en colaboración con un equipo del Instituto Pasteur de Francia, tiene como autora principal a **María Dolores Fernández García**, responsable del Laboratorio de Gastroenteritis Víricas del CNM-ISCI III y del Área de Epidemiología y Salud Pública (**CIBERESP**) del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). **Mari Paz Sánchez Seco** y **Ana Vázquez**, investigadoras del Laboratorio de Arbovirus del CNM-ISCI III y del Área de Enfermedades Infecciosas (**CIBERINFEC**) del CIBER, y del CIBERESP, respectivamente, también están entre las autoras. Además, en la investigación han colaborado también el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) donde María Dolores Fernández estuvo trabajando como investigadora Miguel Servet en 2019.



María Dolores Fernández García, Ana Vázquez y Mari Paz Sánchez-Seco, investigadores del Instituto de Salud Carlos III (ISCI III) y autoras del trabajo, en una de las puertas del Centro Nacional de Microbiología del ISCI III.

¿Cómo es el virus Toscana y la enfermedad que produce?

Hay diversos tipos de meningitis, que pueden ser provocadas por diversos patógenos, entre ellos bacterias, virus, hongos y parásitos. Los virus son la causa más frecuente de meningitis de origen infeccioso. Los principales virus causantes de la meningitis vírica, también llamada aséptica, son los enterovirus y herpesvirus. También

destaca el virus Toscana (TOSV), un flebovirus que se transmite a través de picaduras de un tipo de insectos, los flebótomos.

Las infecciones por TOSV suelen ser asintomáticas o acompañarse de síntomas leves, pero en ocasiones pueden causar cuadros neurológicos graves, principalmente asociados a meningitis. Tener constancia de una reciente picadura de un insecto puede hacer sospechar el origen en una infección por TOSV. Este virus se considera un patógeno emergente, por lo que su vigilancia microbiológica y epidemiológica es fundamental para conocer su extensión e incidencia. En España, al igual que en otros países mediterráneos, se ha detectado en las últimas décadas una presencia creciente del virus en la cuenca mediterránea, cuya distribución depende de factores como el clima y la estación del año, entre otras.

En este estudio, la secuenciación metagenómica de próxima generación no dirigida ha permitido identificar de manera retrospectiva ocho casos de meningitis causadas por virus Toscana, tras analizar 23 casos de meningitis de origen desconocido de pacientes hospitalizados en Andalucía entre 2015 y 2019. Esto subraya la necesidad de incluir el TOSV en los paneles para el diagnóstico rutinario de infecciones neurológicas en los hospitales de esta región, ya que su diagnóstico a tiempo es crucial para las estrategias de gestión de riesgos de salud pública.

De los ocho casos localizados, todos ellos varones de mediana edad, cinco vivían en un entorno urbano, tres se produjeron en otoño y sólo uno recordaba haber tenido picaduras de insectos. Por ello, el estudio subraya también la necesidad de aumentar el grado de sospecha clínica de este virus ante un caso de meningitis aséptica en el sur de España independientemente del recuerdo de picaduras de insectos o de condiciones ambientales como la temporada de verano o la residencia rural.

Análisis filogenéticos

Por último, en el estudio se desarrolló y optimizó un protocolo de secuenciación de última generación por amplicones para conseguir genomas completos de TOSV en muestras de baja carga viral. Esto permitió el análisis filogenético de los genomas completos de los virus de Toscana secuenciados, observándose por vez primera la existencia de un reordenamiento genético. Este fenómeno ha sido previamente descrito en virus similares y es muy común en otros virus con genoma segmentado como el virus de Toscana. Este reordenamiento sugiere la co-circulación en esta zona de dos linajes dentro del genotipo B del

virus que, históricamente, han tenido cada uno una clara demarcación geográfica. Se espera que con el protocolo desarrollado en este estudio y con el aumento continuo de los esfuerzos de secuenciación genómica de patógenos, se enriquezcan las bases de datos genómicos de virus de Toscana, lo que facilitaría un análisis filodinámico de alta resolución que ayude a comprender mejor la epidemiología molecular y la evolución de este virus.

Las investigadoras del ISCIII destacan la importancia global de lograr evidencias científicas que puedan mejorar la vigilancia microbiológica de patógenos emergentes y, en este caso, "de contar con herramientas de secuenciación genómica que permitan comprender la causa de determinadas meningitis cuando fallan los enfoques convencionales". Según añaden, el virus Toscana como posible causa de meningitis "debería considerarse independientemente del recuerdo de picaduras de insectos u otros criterios epidemiológicos. En zonas y en época de circulación del vector debería sospecharse esta infección siempre que se presente un cuadro de meningitis aséptica. Poder detectar por primera vez una reordenación genética de este virus asociada a la aparición de meningitis enfatiza la importancia de monitorizar la diseminación y evolución de los flebovirus en los países mediterráneos".

• **Referencia del artículo:** *Gámbaro Fabiana, Pérez Ana Belén, Prot Matthieu, Agüera Eduardo, Baidaliuk Artem, Sánchez-Seco María Paz, Martínez-Martínez Luis, Vázquez Ana, Fernandez-García María Dolores, Simon-Loriere Etienne. Untargeted metagenomic sequencing identifies Toscana virus in patients with idiopathic meningitis, southern Spain, 2015 to 2019. Euro Surveill. 2023;28(45):pii=2200913. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.45.2200913>.*