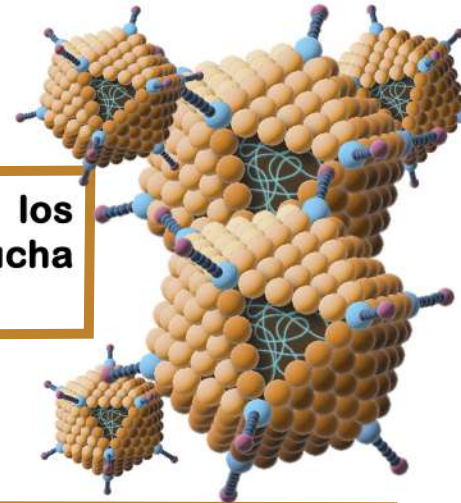


Octubre 2023

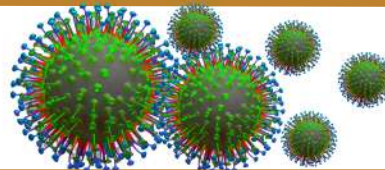
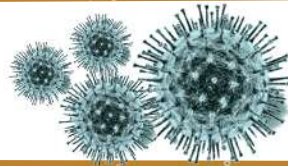
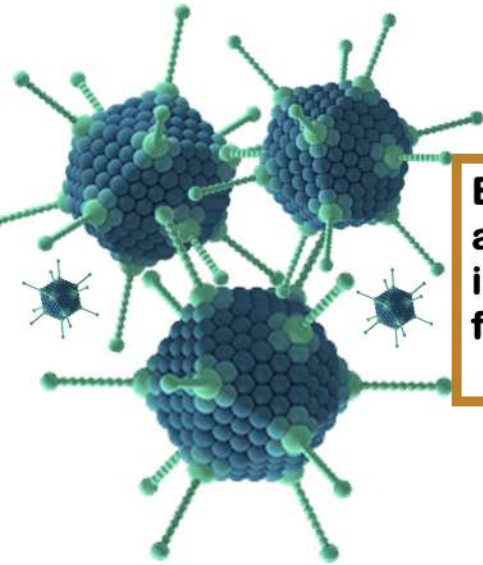
EVEscape: Hilando el Pasado Para Prever el Futuro

Supervivencia y Adaptación

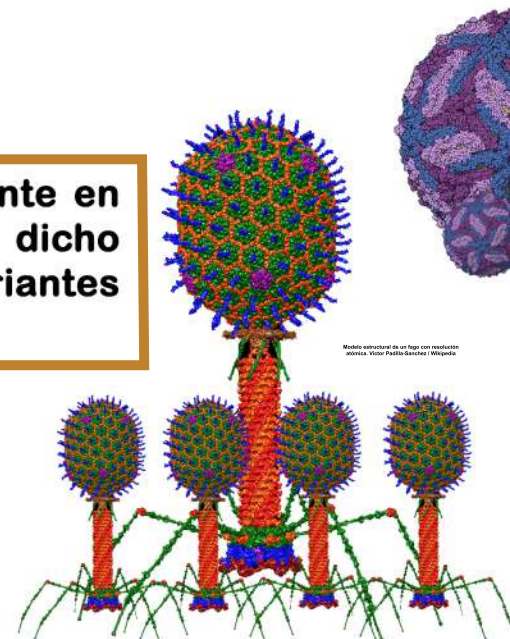
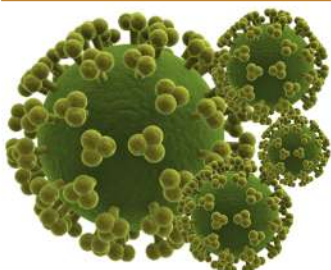
En el complejo entramado de interacciones entre los organismos huéspedes y los virus, observamos una lucha constante por la supervivencia y la adaptación



En este contexto, las variantes virales con proteínas antigénicas que pueden evadir las respuestas inmunológicas, tienen una ventaja adaptativa, que frecuentemente, deriva en un mayor impacto en las tasas de reinfección y la eficacia de las vacunas.



Esta dinámica evolutiva continua se observa claramente en eventos pandémicos, donde los virus causantes de dicho evento pueden evolucionar rápidamente generando variantes con diferentes dinámicas epidemiológicas.



Nuestras Herramientas Para la Supervivencia

Anticipar variantes virales que eluden la detección inmune con suficiente antelación, es crucial para desarrollar vacunas y terapias efectivas durante pandemias como la de SARS-CoV-2; en la cual se secuenciaron miles de nuevas variantes (Figura 1), no obstante, probar vacunas para todas resultó imposible.

Los métodos experimentales, como las exploraciones mutacionales profundas de alto rendimiento (DMS), ayudan a prever la evasión inmune viral midiendo cómo las variantes se unen a los anticuerpos. Sin embargo, estos métodos requieren muestras representativas de la selección inmune, limitando la predicción temprana del escape, ya que solo están disponibles en sectores específicos de la población infectada o vacunada.

Dado que los métodos experimentales se ven un tanto limitados en la predicción temprana de variantes virales antigénicas, algunos métodos computacionales pueden predecir la evasión viral mediante la identificación de mutaciones que puedan surgir. Un modelo ideal evaluaría la probabilidad de escape inmune en nuevas variantes, guiaría experimentos, se actualizaría con datos pandémicos y anticiparía respuestas antes de que ocurran. Sin embargo, muchos métodos computacionales dependen de datos en tiempo real o estructuras de anticuerpos pandémicos, lo que limita su capacidad para predecir nuevas variantes y dificulta el desarrollo de vacunas al inicio de una pandemia.

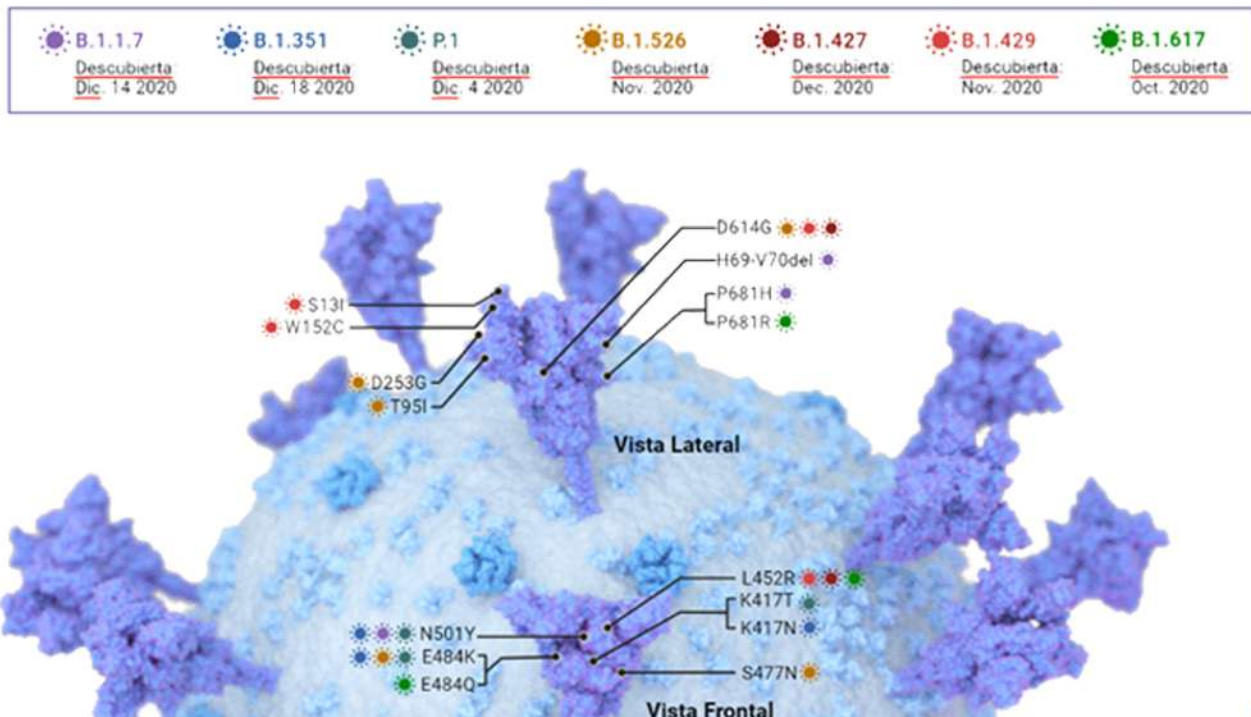


Figura 1. Mutaciones clave en la proteína del spike del SARS-CoV-2 con ciertas características de evasión inmune. Modificado de: Rasmussen A. 2021. SARS-CoV-2 Variants of Concern.

EVEscape “Aprendiendo de Datos Previos a la Pandemia para Prever la Evasión Viral”

Recientemente, Thadani y colaboradores demostraron como su método llamado *EVEscape*, fue capaz de prever las variantes pandémicas del SARS-CoV-2 con secuencias disponibles de virus filogenéticamente cercanos antes de 2020, además, compararon la precisión de su método respecto a los DMS, encontrando que *EVEscape*, fue incluso mejor que los análisis DMS más recientes para prever las variaciones pandémicas, 50% versus 46% de mutaciones predichas observadas respectivamente (Figura 2a). Al evaluar mutaciones de alta frecuencia, *EVEscape* anticipó una mayor parte de las variantes pandémicas que los experimentos (Figura 2b) y predijo una mayor fracción de mutaciones en variantes VOC (Figura 2c).

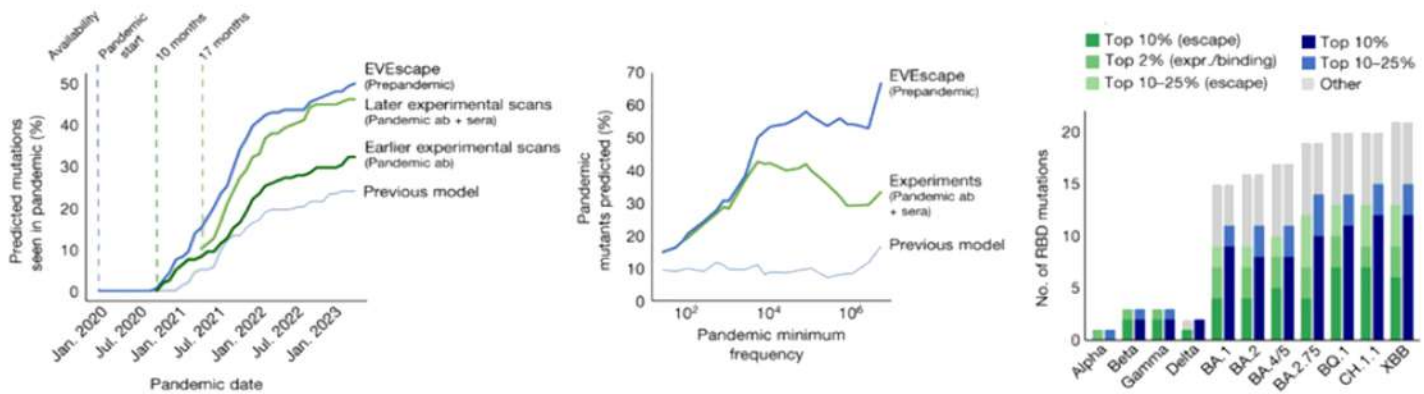


Figura 2. a) Comparación de porcentajes de principales mutaciones de escape predichas por *EVEscape*, experimentos de escaneo mutacional y un modelo computacional previo, vistos más de 100 veces en GISAID desde el inicio de la pandemia. *EVEscape*, utilizando secuencias prepandémicas, anticipa variaciones pandémicas al menos al mismo nivel que los experimentos de escaneo mutacional con anticuerpos y sueros disponibles 10 o 17 meses después del inicio de la pandemia. b) Porcentajes de mutaciones pandémicas observadas en el 10 % superior de las predicciones de escape según su frecuencia observada durante la pandemia. *EVEscape* captura especialmente bien las mutaciones de alta frecuencia. c) La mayoría de las mutaciones en el RBD (dominio de unión al receptor) observadas en cepas VOC tienen puntajes altos en *EVEscape* y puntajes más bajos en los experimentos de escaneo mutacional contra sueros pandémicos.

Es claro como *EVEscape* aborda las debilidades de los métodos anteriores al combinar un modelo generativo profundo entrenado con secuencias virales históricas con restricciones estructurales y biofísicas (Figura 3); además, a diferencia de métodos anteriores, no necesita datos recientes de pandemias o anticuerpos, siendo útil desde el inicio de un brote.

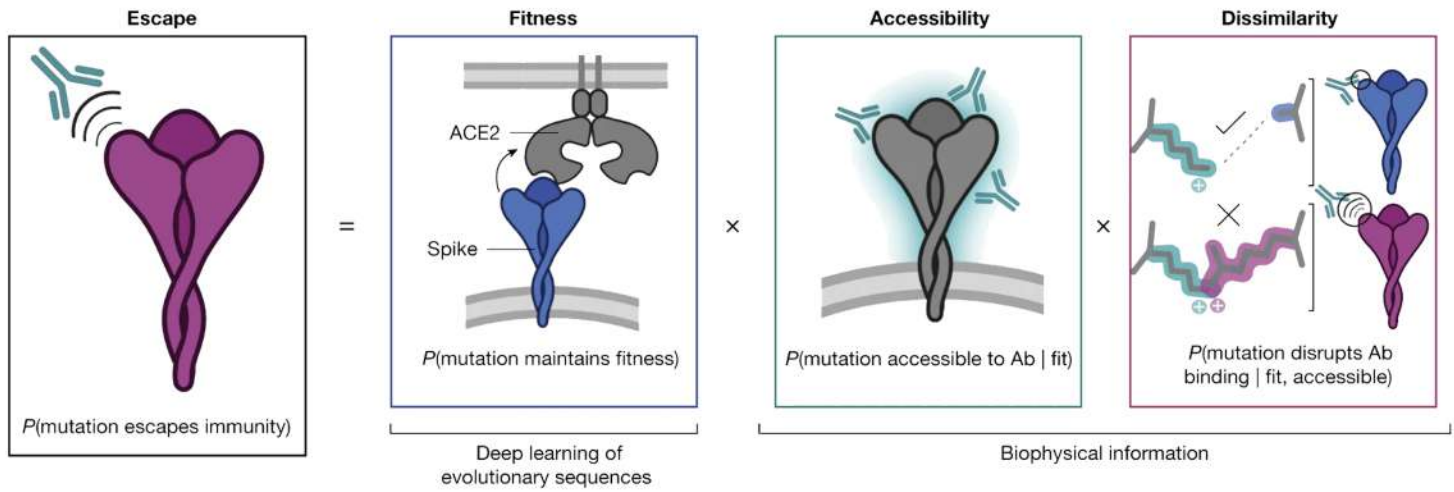


Figura 3. EVEscape evalúa la probabilidad de que una mutación escape de la respuesta inmunológica basándose en las probabilidades de que dicha mutación mantenga la aptitud viral, ocurra en un epítipo de anticuerpos y afecte la unión de los anticuerpos.

El modelo predijo con precisión mutaciones de escape en los epítipos de anticuerpos terapéuticos ya conocidos, algunas de las cuales se observaron durante la pandemia (**Figura 4**). También identificó nuevas mutaciones de escape candidatas en estos epítipos, sugiriendo la utilidad del modelo en el diseño temprano de terapias resistentes al escape y en advertir sobre la disminución de la efectividad de tratamientos.

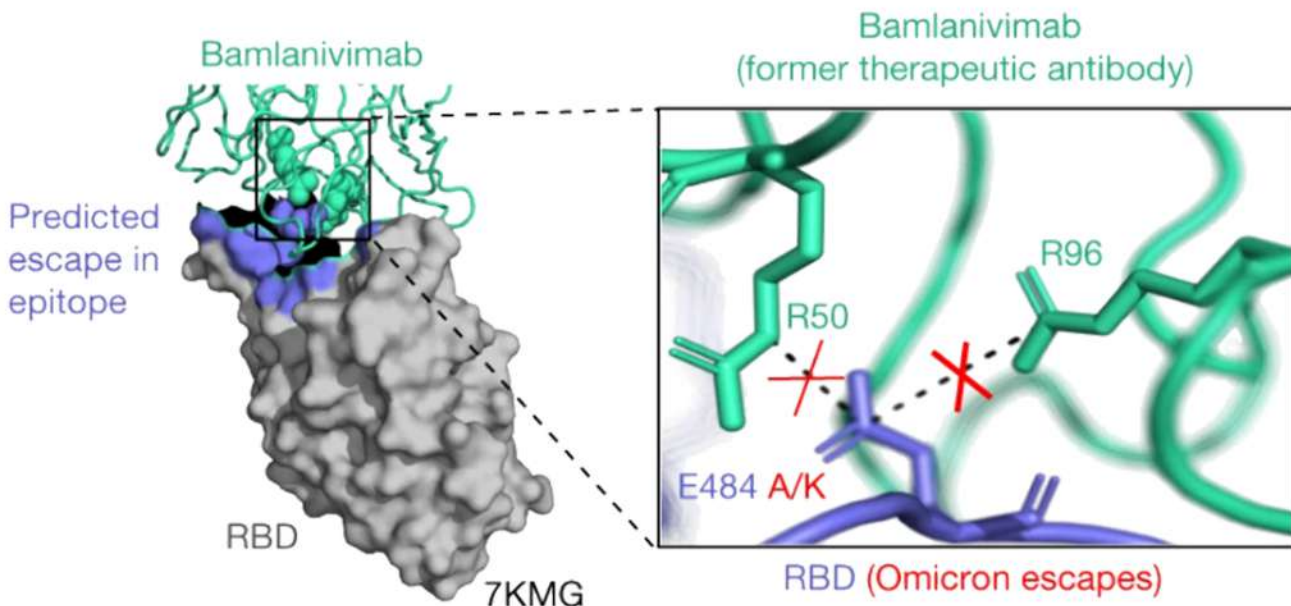


Figura 4. EVEscape puede predecir mutaciones de escape en el epítipo del antiguo anticuerpo terapéutico bamlanivimab. La posición E484 está involucrada en un enlace electrostático con R96 y R50 de bamlanivimab, que perdió la autorización de uso de emergencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos debido a la aparición de la variante Ómicron. En esta variante, las mutaciones E484A o E484K (ambas predichas en el 1% superior de las predicciones de EVEscape Spike) evitan la unión debido a la pérdida de estos enlaces electrostáticos.

Perspectivas del Modelo

Una de las principales características de *EVEscape* es su capacidad para predecir la evasión de distintos anticuerpos virales antes de una pandemia, sin necesidad de aumentar los datos durante la misma. En este contexto, Thadani y colaboradores predijeron con precisión las tres principales mutaciones de escape del virus Lassa y la mayoría de las mutaciones de escape conocidas del virus Nipah, destacando su eficacia en ambos casos. También validaron la aplicabilidad del modelo en virus de la influenza y VIH, proporcionaron estas predicciones para respaldar la investigación continua en vacunas, con el objetivo de prevenir futuras epidemias y reducir el impacto en la salud pública.



Investigador Byron Galindo Ornelas

Biólogo egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México, FES Iztacala. La obtención del título de licenciatura la realizó en el Laboratorio de Arbovirus y Virus Hemorrágicos del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos en donde realizó estudios de genotipificación de los cuatro serotipos del Virus Dengue en la República Mexicana.

Actualmente forma parte del personal científico de ITRASIG, donde lleva a cabo la vigilancia genómica de enfermedades emergentes. Además, participa activamente en el desarrollo de herramientas para la atención de enfermedades contagiosas y no contagiosas de importancia social, aportando opiniones fundamentales en la ciencia y aterrizadas dentro de las necesidades epidemiológicas del país.

Referencias

Thadani, N.N., Gurev, S., Notin, P. et al. (2023). Learning from prepandemic data to forecast viral escape. *Nature*, 622, 818–825. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06617-0>

Octubre 2023



ITRASIG
Instituto Traslacional de
Singularidad Genómica



ITRASIG
Instituto Traslacional de
Singularidad Genómica

