

**EL CARÀCTER DINÀMIC I IMPREDICTIBLE
DELS VIRUS DE LA GRIP COM A
DESAFIAMENT PER A LA SALUT PÚBLICA**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

Il·lustre Sr. Dr. Andrés Antón Pagarolas

Celebrat el dia 19 de juliol de 2023

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

Excel·lentíssima Sra. Dra. Àngela Domínguez i Garcia

Barcelona

2023

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



Amb la col·laboració del Departament de
Justícia de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-13403-2023
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmica Numerària

Excel·lentíssima Sra. Dra. Àngela Domínguez i Garcia

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Digníssimes autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors**

L'ingrés d'un nou acadèmic a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya és sempre un motiu de satisfacció, perquè una persona que té una trajectòria acadèmica, professional i científica rellevant contribuirà a fer que aquesta docta corporació pugui desenvolupar les funcions que li són pròpies amb més capacitat i aportar així més co-neixement a la societat.

Voldria, en primer lloc, agrair a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que m'hagi designat per fer la presentació del nou acadèmic corresponent electe, el Dr. Andrés Antón Pagarolas, ja que al llarg de la meua activitat professional en el camp de la vigilància de les malalties transmissibles i de la recerca associada he tingut l'oportunitat de coincidir amb ell en múltiples ocasions i sempre he pogut veure un professional apassionat amb la seva feina i amb desig d'aprofundir en els petits i grans reptes que planteja la necessitat de coordinar l'activitat que es fa a un laboratori de virologia amb la de la vigilància de salut pública.

El Dr. Andrés Antón Pagarolas va néixer l'any 1976. Va obtenir el títol de llicenciat en Biologia, especialitat de Biologia Sanitària, de la Universitat de Barcelona l'any 2000, i el 2008 se li va reconèixer l'especialitat com a Biòleg Especialista en Microbiologia i Parasitologia.

Abans d'acabar els seus estudis universitaris, primer va començar a treballar el 1999 com a tècnic especialista de laboratori i més tard, una vegada finalitzats, com adjunt a la Unitat de Microbiologia Clí-

nica del Laboratori d'Anàlisi Dr. Echevarne i del 2003 al 2008 al mateix laboratori com adjunt a la Unitat de Virologia i Microbiologia Molecular. Al 2008 va ser contractat per la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica de l'Hospital Clínic de Barcelona i des de l'any 2012 està treballant com a facultatiu especialista al Laboratori de Microbiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

El 2016 va obtenir el títol de doctor amb la tesi “Vigilancia virológica de los virus de la gripe y de otros virus respiratorios: epidemiología y caracterización molecular”, títol que il·lustra perfectament una part molt important de la seva activitat professional i de recerca.

De la seva formació vull destacar els múltiples cursos internacionals i nacionals que ha fet sobre aïllament viral per cultiu cel·lular, tècniques de seqüenciació, vigilància de la susceptibilitat antiviral i bioinformàtica.

Participa com a professor associat a l'assignatura de Microbiologia al grau de Medicina que imparteix la Universitat Autònoma de Barcelona i també al Màster Interuniversitari de Recerca Clínic, especialitat Microbiologia Clínic, de les Universitats de Barcelona, Autònoma de Barcelona i Pompeu Fabra, al Màster de Recerca Biomèdica Translacional del Institut de Recerca Vall d'Hebron i al Màster Universitari en Zoonosi i Una Sola Salut de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Ha dirigit diverses tesis doctorals sobre metapneumovirus humans, picornavirus i virus respiratori sincicial i ha participat en més de 30 projectes de recerca que han obtingut finançament a convocatòries públiques competitives.

El Dr. Andrés Antón Pagarolas ha estat investigador en xarxes diverses, entre les quals cal destacar la seva participació a la Red Española en Patología Infecciosa (REIPI) des de 2012 i des de 2022 al Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC) de l'Institut de Salut Carlos III de Madrid. També forma part de l'equip investigador d'un grup de recerca consolidat de l'Agència de Gestió d'Ajudes Universitàries i de Recerca des de 2014. Menció especial mereix que l'any 2010 va gaudir de la beca

Agustí Pumarola de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica i que l'any 2019 va estar guardonat amb un premi de la European Society for Clinical Virology.

La seva trajectòria professional inclou també mèrits relatius a activitats de transferència com ho demostra el fet que sigui coautor d'una patent sobre reactius i mètodes ràpids per a la caracterització i diagnòstic serològic de patògens.

És autor de més de 140 articles publicats a revistes científiques indexades amb elevat factor d'impacte dels quals en més de 30 ha estat autor principal. Aquests articles, més enllà de la seva qualitat bibliomètrica, que evidentment la tenen, són majoritàriament articles fruit del treball col·laboratiu amb investigadors pertanyents a institucions i xarxes diverses d'àmbit nacional, estatal i internacional que treballen compartint interessos de recerca sobre la vigilància genòmica i epidemiològica de virus que tenen especial importància en salut pública. En gairebé la vintena d'articles en què he tingut el privilegi de compartir autoria amb l'acadèmic electe, la majoria relacionats amb els virus de la grip i els resultats de la vacunació antigripal, però també sobre el xarampió i la parotiditis, puc afirmar que la seva contribució per a que l'estudi es pogués realitzar i per obtenir conclusions rellevants ha estat fonamental.

El Dr. Andrés Antón Pagarolas participa en societats científiques de diversos àmbits. És membre de la European Society for Clinical Virology, de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, de la Sociedad Española de Virología, de la Societat Catalana de Biologia i de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica.

Avui no és la primera vegada que l'acadèmic electe participa en aquesta institució. Ja en la sessió científica sobre "Reptes de salut pública que planteja la vacunació enfront de la COVID-19" organitzada per la secció IV i realitzada el 10 de febrer de 2021, en plena pandèmia, va fer una ponència de gran interès responent a la pregunta "La diversitat genètica del SARS-CoV-2 és un taló d'Aquil·les per al tractament i la prevenció?"

Tota aquesta trajectòria justifica que des de la Secció IV de Salut Pública, Alimentació i Ambient féssim la proposta de la seva elecció com a Acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, amb el convenciment de què en tot moment sabrà correspondre a l'honor que li atorga aquesta docta corporació i que les seves aportacions enriquiran i contribuiran a fer-la més gran.

I per això demano que una vegada hagi llegit el preceptiu discurs, l'Excel·lentíssim Senyor President li imposi la medalla i l'estola que l'acreditaran com a acadèmic corresponent i que li entregui el corresponent diploma.

Per acabar, vull felicitar molt sincerament tant a l'acadèmic electe com també a la seva família, companys i amics que avui ens segueixen i sense l'acompanyament dels quals no hagués estat possible arribar a aquest acte solemne.

I sense més, demano al nostre president que li cedeixi l'ús de la paraula perquè ens pugui llegir el seu discurs d'ingrés.

Moltes gràcies

*Als meus pares,
a la Lurdes, la Laura i l'Arnau.*

Índex

Els virus de la grip	13
Importància del diagnòstic microbiològic	13
Mecanismes d'evolució dels virus de la grip	14
Vacunes per a la prevenció de la malaltia	16
Antivirals i resistència.....	17
Vigilància global dels virus de la grip.....	18
Potencial pandèmic dels virus de la grip.....	19
Conclusions del que hem après	22
Fonts d'informació relacionada	26

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i senyors,**

Primer de tot, vull expressar la meva satisfacció i el meu profund agraïment a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, i especialment als Molt Il·lustres acadèmics Senyora Àngela Domínguez i Garcia i Senyor Tomàs Pumarola i Suñé, per haver-me proposat com a nou acadèmic corresponent adscrit a la Secció 4a de Salut Pública, Alimentació i Ambient. És per a mi un gran honor i motiu d'orgull poder ser membre d'aquesta prestigiosa institució. Desitjo poder complir dignament amb les responsabilitats que implica aquest nomenament.

L'èxit en la vida professional d'una persona està directament relacionat amb la qualitat de les persones que l'han acompanyat des de l'inici de la seva vida. Avui, vull compartir públicament la satisfacció personal i professional d'aquest moment amb totes aquelles persones que, d'una manera o d'una altra, han contribuït a fer possible el camí que m'ha portat fins aquí. A totes elles, el meu agraïment més sincer per l'ajuda i la pacient col·laboració que m'han ofert.

Així, voldria, de nou, donar moltes gràcies a la professora Àngela Domínguez per haver accedit a fer la presentació al meu discurs d'ingrés. Amb ella he tingut l'oportunitat de col·laborar professionalment durant molts anys, i sempre ha estat per a mi un exemple constant de capacitat de treball i d'honestedat.

De la mateixa manera, vull agrair al professor Tomàs Pumarola que hagi estat el meu mentor durant els últims anys de creixement professional, i qui m'ha ajudat a aconseguir els meus objectius i a superar els reptes que se m'han anat presentant. Sempre he valorat la llibertat que m'ha ofert per al desenvolupament de projectes, moltes vegades fruit d'una breu conversa, i que assumís que faria d'aquell compromís un repte, tot acceptant que aquesta llibertat a vegades provoca un error, que no s'ha de considerar com un fracàs sinó com una oportunitat per a l'aprenentatge i la millora. És evident que el seu acompanyament ha sigut fonamental també per al meu creixement com a persona.

I sempre hi ha mencions especials, i és clar, aquestes són per a la família. Vull agrair als meus pares, que amb la intenció de fer sempre el millor possible, han pogut donar-me una educació basada en la sinceritat, l'honestedat i l'esforç, sempre amb una dosi d'humilitat i amor. És clar, la Lurdes, a qui conec des del temps de la facultat, mereix un reconeixement especial, ja que m'ha donat el més valuós que una persona pot oferir, que és el temps i la companyia, estant sempre al meu costat, sent un excel·lent suport en moltes de les decisions que he pres. I als meus fills, la Laura i l'Arnau, que són el més preuat de tot, i que per a educar-los he de posar-me cada dia a la pell dels meus pares, he de reforçar els valors que em van ensenyar, intentant transmetre el que jo he après, i que s'ha convertit en una autèntica lliçó de vida, dia rere dia.

I a continuació, el meu discurs com a acadèmic corresponent sota el títol "El caràcter dinàmic i impredecible dels virus de la grip com a desafiament per a la salut pública". La tria d'aquest títol no ha estat gens casual. La vigilància dels virus de la grip és una part de la meua feina, des dels inicis de la tesi doctoral al Centre Nacional de Grip de Barcelona i és una tasca que continuo fent fins a l'actualitat, ara acompanyat per un grup de professionals i de persones excepcionals, algunes de les quals m'acompanyen avui. M'agradaria que consideressin aquest dia també com un reconeixement per la feina que han fet.

Els virus de la grip

Els virus de la grip han acompanyat l'èsser humà des de temps immemorial en forma d'epidèmies anuals, associades a una gran morbiditat i mortalitat a la comunitat, especialment entre les persones més vulnerables com són les més grans, les embarassades i les persones amb comorbiditats. Probablement, cap altra malaltia infecciosa té una correlació tan estreta amb la mortalitat poblacional com la grip. Existeix una associació clara entre la taxa setmanal d'infecció gripal i la taxa de mortalitat en la població general, especialment quan la vacuna antigripal no ha sigut prou eficaç. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), avui en dia, els brots epidèmics estacionals de grip afecten fins a un bilió de persones cada any, i causen entre tres i cinc milions de casos greus i fins a 650.000 morts anuals. En temps moderns, només la pandèmia del SARS-CoV-2 ha mostrat un efecte comparable en la mortalitat de la població general. A més, periòdicament ocasiona pandèmies que donen lloc a malalties devastadores, amb una gran pèrdua de vides humanes i importants repercussions en l'àmbit social i econòmic. Malgrat tot això, una gran part dels ciutadans continua considerant la grip com una infecció benigna de poca importància i, el que és més preocupant, les persones que cuiden les persones, el personal sanitari, també ho fan.

Afortunadament, les últimes dècades hem estat testimonis de grans avanços en les eines diagnòstiques per detectar-los, en les mesures preventives i terapèutiques davant de la infecció, i en els sistemes de vigilància, que han permès reduir la incidència i la morbimortalitat d'aquesta malaltia.

Importància del diagnòstic microbiològic

La grip estacional es caracteritza per un inici sobtat de febre, tos (normalment seca), mal de cap, dolor muscular i articular, malestar general, mal de gola i secreció nasal. Així doncs, la infecció no causa símptomes específics i pot ser clínicament indistingible de les produïdes per altres virus respiratoris, motiu pel qual no som capaços de confirmar o descartar una infecció gripal basant-nos exclusivament en criteris clínics.

Malgrat que la malaltia és benigna i autolimitada en la majoria de les persones, sense necessitat d'atenció mèdica, la grip pot causar malaltia greu o mort. Per això, és essencial realitzar el diagnòstic microbiològic en pacients en els quals un diagnòstic específic pugui condicionar el maneig o l'actitud terapèutica, especialment en casos de malaltia greu i en individus vulnerables amb el risc de desenvolupar complicacions associades a la grip.

Mecanismes d'evolució dels virus de la grip

Un genoma d'ARN amb una estructura segmentada confereix als virus de la grip una gran flexibilitat genètica i evolutiva. Això significa que, a través de diferents mecanismes genètics, són capaços d'adquirir una gran diversitat genètica que els permet adaptar-se a diferents condicions ambientals com la immunitat de la població o el tractament amb fàrmacs antivirals, que actuen com a pressions selectives, o bé infectar i transmetre's de forma eficient a nous hostes.

El mecanisme evolutiu principal i més freqüent dels virus de la grip és la mutació puntual. Aquesta capacitat d'evolució contínua es deu al fet que l'ARN polimerasa ARN-depenent viral no té capacitat correctora. Això fa que el genoma del virus es repliqui amb una elevada taxa d'error dins de la cèl·lula infectada, la qual cosa resulta en la generació de mutacions aleatòries en el material genètic del virus, tant en regions que codifiquen proteïnes estructurals com no estructurals. Si aquestes mutacions no són deletèries, és a dir, no suposen cap desavantatge per a la viabilitat o l'eficàcia biològica, aquestes mutacions seran possiblement fixades en les poblacions virals emergents. Aquest procés s'anomena deriva genètica.

Quan les mutacions dels virus de la grip alteren les proteïnes del seu embolcall, com ara l'hemaglutinina i la neuraminidasa, poden provocar-li canvis en les característiques antigèniques. Això fa que la protecció del nostre sistema immunitari, adquirida per infecció natural prèvia o per vacunació, no sigui prou efectiva per reconèixer la nova variant del virus. Aquestes noves variants que escapen d'aquesta resposta immune poblacional se seleccionaran positivament, i circularan més tard de forma predominant. Això és el que passa en les epidèmies

anuals de grip estacional. Aquest fenomen es coneix com a deriva antigènica.

Si aquestes mutacions afecten les regions que codifiquen les proteïnes del virus que són diana d'alguns antivirals, com la neuraminidasa, això pot provocar que els virus mutants tinguin una sensibilitat més baixa als fàrmacs antivirals i en limiti l'eficàcia en el tractament de la grip. Depenent de la posició on es produeixi la mutació, es poden detectar diferents graus de resistència.

I també és possible que aquestes mutacions portin canvis en el tropisme del virus, és a dir, en la capacitat per infectar diferents tipus cel·lulars o teixits. Això pot afectar la capacitat de transmissió o la gravetat de la malaltia, ja que determinats tipus cel·lulars o teixits amb aquestes noves mutacions poden ser més susceptibles a la infecció o estar implicats en la patogènesi de la malaltia.

Però a més de les mutacions, els virus de la grip també poden experimentar altres mecanismes evolutius, com ara el reordenament genètic dels segments virals que componen el genoma. Això pot passar quan dos virus diferents coinfecten la mateixa cèl·lula i intercanvien segments del material genètic, amb la qual cosa creen un virus nou amb una combinació única de segments. Aquest mecanisme es pot donar entre virus gripals del tipus A o del tipus B, però no entre virus de diferents tipus, ja que tenen una organització del genoma molt diferent. Tot i que aquest mecanisme clàssicament s'ha associat a les pandèmies, és molt més freqüent del que ens pensem durant les epidèmies anuals. Per detectar-los només cal que diferents virus estiguin cocirculant amb una incidència poblacional elevada per afavorir aquestes coinfeccions i, d'altra banda, mantenir uns graus elevats de vigilància per detectar aquestes variants amb reordenaments, que no sempre circulen de forma majoritària. En la vigilància, el que no es busca, no es troba.

Quan parlem d'aquesta relació entre els reordenaments dels segments virals i les pandèmies, és important fer referència als hostes principals dels virus de la grip, les aus aquàtiques salvatges. És en aquests hostes on podem trobar la majoria de reordenaments possibles, fruit de la combinació gairebé infinita de segments virals. Diversos factors

afavoreixen aquests reordenaments. Si també tenim en compte que moltes d'aquestes aus són migratòries i poden desplaçar-se milers de quilòmetres cada any, aquests nous virus tenen la capacitat de dispersar-se ràpidament.

Ja sigui en aquestes aus o, també, amb la participació d'altres hostes intermediaris, com els porcs, que actuen com a pont per a l'adaptació viral i afavoreixen el salt d'espècie dels virus de la grip aviària, quan aquests reordenaments es produeixen entre virus per als quals la població humana no té una immunitat preexistent i virus de la grip humans ben adaptats per replicar-se i transmetre's de persona a persona, és possible que el virus resultant tingui potencial per ser la causa d'una pandèmia.

Vacunes per a la prevenció de la malaltia

La vacuna antigripal és una de les mesures preventives més eficaces per prevenir la grip i les complicacions que se'n deriven. A través de l'administració de la vacuna es produeix una resposta immunitària en el cos que ajuda a combatre el virus en cas de contagi, i que és protectora de malaltia greu, especialment en persones amb sistema immunitari debilitat, infants, persones grans i amb malalties cròniques. La vacuna antigripal és segura i efectiva, i els possibles efectes secundaris són generalment lleus i temporals. Però la vacunació no només protegeix la salut individual, sinó que també protegeix la salut pública en general. Amb la vacuna s'espera, en l'àmbit poblacional, poder prevenir la propagació de la malaltia, reduir el nombre de casos i la morbiditat i la mortalitat associades.

De tota manera, ja que el virus ens demostra anualment la capacitat que té per canviar, perquè la vacuna antigripal administrada sigui la més eficaç possible, se n'ha de revisar la composició dues vegades a l'any per part de l'OMS, una per a l'hemisferi nord i una altra per a l'hemisferi sud, per adaptar-la als canvis antigènics dels virus de la grip que s'espera que circulin durant l'epidèmia següent. Això no és res més que una predicció, i en el cas que aquesta no sigui prou acurada, quan no hi ha correspondència entre els virus de la grip que circulen i els virus inclosos a la vacuna, la protecció que aquesta pro-

porciona pot ser més baixa i derivar en més impacte de l'epidèmia en les persones, de nou especialment en les més vulnerables, i el sistema de salut.

Antivirals i resistència

A més de les vacunes, els antivirals són fàrmacs desenvolupats per al tractament o la profilaxi de la grip. El mecanisme d'acció que tenen consisteix a interferir en la replicació del virus de la grip, mitjançant la inhibició d'algunes de les proteïnes clau, com la neuraminidasa, de manera que es redueix la durada i la gravetat de la malaltia.

És important tenir en compte que s'ha de fer un ús responsable dels antivirals i fer-los servir només quan aportin benefici i quan siguin apropiats, essent especialment útils en persones amb més risc de complicacions, com ara aquelles amb malalties respiratòries cròniques o immunosupressió, entre d'altres comorbiditats, vigilants el risc de desenvolupament de resistències virals. Els antivirals també poden ser importants en situacions de pandèmia, ja que ajuden a controlar la propagació del virus i a reduir la càrrega sobre els sistemes de salut, especialment quan una vacuna eficaç encara no està disponible per ser administrada.

Però tal com ja s'ha dit, aquesta susceptibilitat als antivirals pot canviar. La vigilància de la resistència als antivirals s'inicia en la detecció de virus de la grip resistents en el pacient hospitalitzat al qual s'administra un antiviral, i continua en els estudis de susceptibilitat per a aquests antivirals entre els virus en circulació a la població. Cal destacar que en pacients immunodeprimits, la selecció de resistències és especialment crítica, ja que el seu sistema immunitari és més feble i, per tant, són incapaços de controlar una replicació viral persistent i més vulnerables a les complicacions de la grip. Aquesta persistència de la infecció fa que el virus de la grip continuï replicant-se, canviant i evolucionant, la qual cosa fa que el mateix tractament antiviral exerceixi una pressió evolutiva que selecciona els virus mutants que són resistents als fàrmacs. Així, en pocs dies, el tractament pot resultar ineficaç quan més es necessita. És important monitorar aquests pacients i identificar les variants del virus que són resistents als antivirals,

per poder canviar el tractament antiviral si és necessari i prendre mesures per evitar-ne la propagació en l'entorn hospitalari, i d'aquí a la comunitat.

Tot i que entre els virus que circulen actualment la prevalença dels virus de la grip resistents als antivirals és molt baixa, és pel nombre baix d'antivirals disponibles, que en alguns casos comparteixen mecanismes d'acció, que és important dur a terme tasques de vigilància virològica dels virus detectats a la comunitat i en la població hospitalitzada per poder detectar al més aviat possible virus fenotípicament resistents que podrien comprometre la nostra capacitat per al tractament i per a la resposta davant d'una pandèmia.

L'estudi de la resistència als fàrmacs antivirals es pot realitzar mitjançant proves genotípiques o fenotípiques, les quals tenen avantatges, inconvenients i limitacions, però són totalment complementàries.

Vigilància global dels virus de la grip

A causa de la substancial morbiditat i mortalitat associada a la grip en població humana, la presència ubiqua del virus en hostes animals salvatges i domèstics, on realment demostra la seva capacitat de constant evolució, i el potencial que té per ser causa d'una nova pandèmia, és crucial monitorar la grip com a malaltia i els virus de la grip circulants com a agents causals, de manera continuada i àmplia, en animals, en persones i a la natura.

Les amenaces per a la salut global requereixen una resposta global, i es per això que era — i és — una prioritat establir xarxes de laboratoris de referència per al diagnòstic i la caracterització dels virus de la grip i altres patògens respiratoris emergents. L'OMS és qui coordina la vigilància global de la grip, primerament des de 1952 a través de la Xarxa Mundial de Vigilància de la Grip (*Global Influenza Surveillance Network*, GISN), i més tard, des de 2011 i fins a l'actualitat a través del Sistema Mundial per a la Vigilància i Resposta a la Grip (*Global Influenza Surveillance and Response System*, GISRS), que va complir 70 anys fa poc més d'un any. La principal missió d'aquest sistema mundial és protegir les persones de l'amenaça de la grip com a meca-

nisme global de vigilància, preparació i resposta per a la grip estacional, pandèmica i zoonòtica, i com a sistema d'alerta global per a nous virus de la grip i altres patògens respiratoris, especialment d'aquells amb potencial pandèmic.

Amb aquest últim objectiu, aquest sistema de vigilància global treballa en estreta col·laboració amb altres organitzacions i xarxes, com ara l'Organització de les Nacions Unides per a l'Alimentació i l'Agricultura (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*, FAO) i l'Organització Mundial per a la Salut Animal (*World Organisation for Animal Health*, WOAH, i coneguda anteriorment com OIE), per coordinar la vigilància i la detecció dels virus de la grip zoonòtics en animals i humans, per prevenir-ne la propagació i controlar-ne l'aparició de nous brots, especialment en aquelles zones on hi ha més probabilitat de transmissió del virus de l'animal a l'humà. En cas que es detecti la presència de virus de la grip zoonòtics en humans, especialment aquells amb potencial pandèmic, l'OMS pot actuar de manera coordinada per avaluar la situació i posar en marxa mesures per prevenir-ne la propagació i controlar-ne l'aparició de nous brots.

Potencial pandèmic dels virus de la grip

Els virus de la grip són un desafiament global per a la salut pública perquè causen pandèmies imprevisibles però recurrents, afortunadament de manera poc freqüent. Des dels inicis del segle XX fins a l'actualitat, en poc més de 100 anys, fins a quatre pandèmies han sigut causades per diferents virus de la grip A, amb la qual cosa s'ha demostrat el gran potencial dels virus de la grip per disseminar-se globalment i per ser causa d'una gran mortalitat. El 1918 va tenir lloc la pandèmia mal anomenada "grip espanyola", considerada la pandèmia més mortal de la història moderna, amb entre 50 i 100 milions de morts a tot el món, i causada per un virus de la grip A subtipus H1N1, que es va estendre ràpidament a escala global entre les tropes de la Primera Guerra Mundial. Més tard, la pandèmia de "grip asiàtica", el 1957, que la va causar un virus de la grip A subtipus H2N2, que es va originar a la Xina i es va estendre per tot el món a través del comerç i els viatges internacionals, i que s'estima que va causar entre 1 i 4 milions de morts. Poc després, la pandèmia de la "grip de Hong

Kong” de 1968, causada per un virus de la grip A subtipus H3N2, que va començar a Hong Kong i es va estendre per tot el món en un període de sis mesos, i que s’estima que va causar un milió de morts. I la darrera, el 2009, quan tota l’atenció de la vigilància estava posada en el virus de la grip aviària A(H5N1), es va originar la pandèmia també coneguda com de la “grip porcina”, causada per un virus de la grip A subtipus H1N1, i que s’estima que va provocar entre 100.000 i 400.000 morts. Malgrat que aquesta darrera no va tenir un impacte tan gran com les pandèmies anteriors, va ser un recordatori de la necessitat d’estar preparats per afrontar futures amenaces pandèmiques per virus de la grip i de la importància de la vigilància global i la cooperació internacional per prevenir i controlar la propagació de la grip i altres malalties infeccioses. Després de cadascuna d’aquestes pandèmies, el virus pandèmic es va adaptar a la població humana per transmetre’s amb més facilitat i d’una forma menys virulenta, i va passar a tenir un patró de circulació estacional.

Però, quines són les característiques que permeten als virus de la grip ser considerats amb potencial pandèmic? Encara que difícilment es poden considerar per separat, aquestes característiques es poden classificar en tres categories: les característiques genòmiques dels virus, i que defineixen la seva naturalesa; les característiques de la població humana d’aquell moment, i els factors ambientals.

Per una banda, les característiques genòmiques dels virus són les que en determinen les característiques antigèniques, la virulència i la capacitat de transmissió. Si un virus de la grip emergent és antigènica-ment similar a les soques de grip estacional endèmiques que recentment han circulat en humans, es veurà obstaculitzat per la immunitat de la població. No obstant això, si un virus és marcadament divergent, especialment per a les glicoproteïnes de l’embolcall, l’hemaglutinina i la neuraminidasa, hi haurà una probabilitat més alta que la població no tingui una immunitat preexistent, i es propagarà ràpidament sense resistència natural, i així la infecció estarà associada a una elevada taxa d’incidència de la malaltia, de la qual un important percentatge dels casos seran amb malaltia greu.

Així mateix, les característiques genòmiques dels virus també determinen l’afinitat per a certs receptors cel·lulars, fet que en restringeix

el tropisme viral. Pel que fa als virus de la grip, la unió als receptors cel·lulars com a pas previ per a l'entrada del virus dins de la cèl·lula ve determinada per les característiques del lloc d'unió al receptor (*receptor binding site*, RBS) de l'hemaglutinina viral. Aquests receptors cel·lulars són glicans de la superfície cel·lular que contenen àcid siàlic i són necessaris perquè els virus puguin entrar a les cèl·lules. No obstant, mentre que la majoria d'aquests glicans de la superfície cel·lular de les cèl·lules epitelials de les vies respiratòries humanes contenen enllaços $\alpha 2,6$, els de les cèl·lules del tracte respiratori i digestiu de les aus solen contenir enllaços $\alpha 2,3$. El reconeixement i la unió a aquests receptors cel·lulars humans són una barrera clau que els virus de la grip d'origen zoonòtic han de superar per poder infectar primerament les persones i, més tard, per transmetre's eficientment entre persones. Perquè sigui possible aquest salt d'espècie de les aus cap als humans, els virus de la grip aviària que reconeixen preferentment els receptors cel·lulars amb enllaços $\alpha 2,3$ han d'adaptar-se primer per a la unió a receptors amb enllaços $\alpha 2,6$. En aquest procés d'adaptació, alguns hostes intermediaris com el porc proporcionen un entorn privilegiat per a la selecció de mutacions en el lloc d'unió al receptor.

Per una altra banda, tal com s'ha comentat anteriorment, els virus de la grip tenen, a més d'una notable capacitat per canviar i adaptar-se mitjançant mutacions puntuals, també la capacitat de reordenar el seu material genètic, especialment en els hostes principals, les aus aquàtiques salvatges, quan es coinfecten per diferents subtipus virals, i això pot donar lloc a l'emergència de noves variants. No obstant això, perquè aquestes noves variants puguin tenir un potencial pandèmic, el primer requisit és la interacció entre un animal infectat i els humans, i això està molt condicionat per la distribució geogràfica del virus, la restricció d'espècie del virus, la distribució geogràfica dels hostes susceptibles a la infecció, la presència d'un hoste intermediari que afavoreixi aquesta adaptació viral, i les probabilitats de contacte d'aquests hostes infectats amb humans que no tenen una resposta immune que els ofereixi resistència.

Fins a l'actualitat, els virus de la grip A subtipus H1, H2 i H3 són els únics coneguts que han causat pandèmies. No obstant això, tot i que el virus de la grip A subtipus H7N9 ha estat considerat, des de 2013, com el virus de la grip aviària amb més potencial pandèmic a causa

de la seva gran afinitat amb el receptor cel·lular humà en comparació amb els virus de la grip A subtipus H5Nx, ara l'atenció s'ha centrat en aquest últim subtipus. Encara que circulen des de fa més de vint anys, des del 2021 els virus de la grip A subtipus H5Nx, considerats d'alta patogenicitat per a les aus, i que pertanyen al clade 2.3.4.4b, han causat els brots més importants en aus salvatges i de granja mai observats a Europa i a altres continents. La nostra preocupació recau en els casos esporàdics de diferents espècies de mamífers que s'han infectat amb aquests virus aviaris i que s'han associat amb esdeveniments de mortaldat massiva. També s'han detectat casos humans de forma aïllada, però sempre després d'un contacte prolongat i estret amb aus infectades malaltes o mortes. Però el més important és que segons els estudis de caracterització genètica per seqüenciació d'aquests virus detectats en mamífers i humans, tot i que mantenen una preferència per unir-se als receptors aviaris, ja s'han seleccionat en alguns casos mutacions d'adaptació a aquests nous hostes, la qual cosa és un senyal d'alerta. No cal ser alarmista, però malgrat que ara es considera que el risc de pandèmia és baix, hem de mantenir-nos vigilants.

Conclusions del que hem après

Les amenaces per a la salut global requereixen una resposta global. I per aquesta raó, l'OMS va introduir el 2018 per primera vegada el terme “malaltia X” a la llista de prioritats de recerca per referir-se a una malaltia emergent desconeguda o no identificada que té el potencial de causar una epidèmia o pandèmia greu en el futur. Això es va fer per destacar la necessitat d'estar preparats per fer front a nous patògens desconeguts que puguin sorgir i representar una amenaça per a la salut pública global. Era una manera de conscienciar sobre la necessitat de potenciar la recerca, reforçar la vigilància i treballar per estar preparats davant aquestes situacions imprevistes, recordant que els sistemes de salut i els plans de resposta han d'estar en constant evolució per adaptar-se als reptes futurs.

I poc més d'un any més tard, la pandèmia de la COVID-19 es va iniciar. Que no s'hagi pogut detectar abans de ser un problema de salut pública un virus d'origen zoonòtic, predir l'expansió geogràfica ràpida del SARS-CoV-2 afavorida per la intensa mobilitat de persones entre

els diferents països, evitar el cost elevat en vides humanes i preveure les importants repercussions econòmiques i socials de la pandèmia ha evidenciat que no estàvem preparats per fer front als importants reptes sanitaris que ens depara el segle XXI, encara tenint present des de fa més de dues dècades que els virus de la grip aviària poden ser un problema de primer ordre per a les persones i el sistema socioeconòmic actual. L'actual pandèmia hauria de marcar un abans i un després per a aquestes situacions d'emergència.

Primerament, encara tenim pendent dur a terme de forma efectiva una vigilància dels virus de la grip amb un enfocament *One Health*. Les emergències microbiològiques causades per virus emergents i reemergents, ja siguin virus zoonòtics amb reservoris animals com els virus de la grip, o per altres virus com els transmesos per vectors, no es poden abordar només des d'una perspectiva exclusivament antropocèntrica, com ho hem estat fent fins ara. Hem de tenir en compte tots els elements que contribueixen que apareguin, com la salut dels animals, la salut dels ecosistemes, la salut ambiental i els factors econòmics, socials i culturals implicats. Un retard en la identificació dels virus pre-pandèmics en animals i dels primers casos en humans i en el seguiment de contactes és desastrós per contenir o mitigar la transmissió viral.

Un dels punts clau en l'àmbit de laboratori durant l'actual pandèmia de SARS-CoV-2 ha estat la demostració que una resposta efectiva es fonamenta en la col·laboració directa entre les diferents institucions que tenen la vigilància, tant en salut humana i animal, com a objectiu. Això es fonamenta no només en el fet de disposar dels mateixos recursos de laboratori i en la estandardització de la metodologia, sinó també en l'intercanvi prospectiu d'informació, l'estabilització de personal amb formació contínua especialitzada, la disponibilitat d'instal·lacions de contenció adequades, el manteniment en alguns laboratoris de tècniques clàssiques com l'aïllament en cultiu cel·lular, i un accés equitatiu als recursos materials i financers. Però, lamentablement, el finançament per a la vigilància és miop, molt difícil de mantenir a llarg termini en absència de nous esdeveniments.

Encara que les noves tecnologies per a la seqüenciació o "*next-generation sequencing*" ja eren una realitat abans de la pandèmia, encara

que fossin gairebé un somni per a la majoria dels laboratoris de microbiologia clínica, ja es feien recomanacions, com per exemple des del Centre Europeu per a la Prevenció i Control de Malalties (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC), per fer-les servir en la caracterització molecular dels microorganismes, la vigilància genòmica i com a suport per a l'estudi de brots. Però ha sigut durant la pandèmia del SARS-CoV-2 que hem après la manera d'aplicar aquesta seqüenciació més avançada a la vigilància genòmica del virus pandèmic, i entre d'altres, ha proporcionat informació crucial per a la identificació de noves variants, i la comprensió de l'impacte que tenen en la transmissibilitat i la gravetat de la malaltia. A més a més, aquesta seqüenciació completa del genoma viral ha estat fonamental per al desenvolupament de vacunes i teràpies específiques per combatre la COVID-19 i ha millorat la comprensió de la propagació i l'evolució del virus. I tot això, per exemple, ha estat possible gràcies a la col·laboració internacional a l'hora de compartir els protocols i les dades de seqüenciació i explorar les capacitats de les diferents eines bioinformàtiques disponibles per a l'anàlisi i la interpretació d'aquesta informació que per si mateixa és força abstracta.

No cal només mirar la pandèmia com una oportunitat per aprendre. Potser hem de mirar més enrere, fer autocrítica dels objectius no aconplastats i assumir la responsabilitat de les millores que hem de fer en els nostres sistemes de vigilància. Els laboratoris que participen en la vigilància dels virus de la grip, així com d'altres virus respiratoris, han de treballar compartint la informació relativa a les deteccions i caracteritzacions realitzades gairebé en temps real amb el sistema de vigilància global coordinat per l'OMS. D'una banda, si parlem dels països de l'hemisferi nord, tan important és que aquesta informació de caracterització estigui disponible abans del mes de febrer, quan es decideix si s'actualitza la composició de la vacuna de la temporada següent segons les evidències científiques o no es fa, com fer disponible la caracterització dels primers virus de la grip detectats esporàdicament en els mesos de setembre o octubre, de manera que puguem detectar i informar al més aviat possible sobre els virus de la grip que tenen característiques antigèniques diferents de les soques vacunals que s'administren. Tot i que no hi hauria temps per modificar la composició de la vacuna, és possible avançar una resposta davant una possible incidència més alta de casos greus en el sistema sanitari

per aquesta no correspondència. D'altra banda, un dels objectius de la vigilància és el monitoratge de virus resistents als antivirals, tasca que es comença detectant aquells virus seleccionats *in vivo* en el pacient hospitalitzat sota tractament, però que continua amb la caracterització dels virus circulants detectats a la comunitat. Encara que la pressió selectiva dels antivirals a la comunitat en el nostre país sigui baixa, ja que no s'utilitzen de manera abusiva, és possible la introducció de variants resistents procedents d'altres països en els quals les indicacions per a l'administració dels antivirals facilitin l'emergència.

Tal com vam veure a finals de 2009 durant la pandèmia de grip A(H1N1)pdm09 o més recentment a principis de 2021 durant la pandèmia de SARS-CoV-2, la nostra capacitat per combatre futures pandèmies de grip rau en gran mesura en les teràpies antivirals i les vacunes que tenim a la nostra disposició. La millor defensa contra la grip estacional o pandèmica és la immunització de la població per vacunació. Però mentre la vacuna pandèmica no estigui disponible, el control de la propagació dels virus estarà determinat per la nostra capacitat per tractar pacients infectats i evitar que d'altres s'infectin. És per això que és important continuar investigant activament en el desenvolupament de nous tractaments, tant per disposar de nous fàrmacs antivirals amb mecanismes d'acció diferents dels actuals, com per crear noves vacunes més universals i immunògenes que proporcionin una immunitat prolongada, que requereixin menys temps de producció, que siguin fàcils d'actualitzar amb les soques circulants, i que necessitin menys logística per distribuir-les i conservar-les, de manera que administrar-les sigui més equitatiu a escala global. La pandèmia del SARS-CoV-2 va demostrar el valor de la recerca, la innovació i la resposta de la indústria.

La pandèmia del SARS-CoV-2 planteja preguntes sobre la nostra preparació general per a una pandèmia, i abans que sigui tard, hem de començar a avaluar les nostres fortaleses i debilitats. Un aspecte vital de la preparació per a una pandèmia, que pot succeir de manera imprevisible, és la vigilància, un àmbit en el qual tenim molta feina per fer, però sempre de manera ordenada, multidisciplinària i en un entorn de col·laboració.

Fonts d'informació relacionada

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). Disponible a: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Avian influenza. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/avian-influenza>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>
- Gouma S, Anderson EM, Hensley SE. Challenges of making effective influenza vaccines. *Annu Rev Virol.* 2020 Sep 29;7(1):495-512. doi: 10.1146/annurev-virology-010320-044746. Epub 2020 May 11. PMID: 32392457; PMCID: PMC7529958.
- Harrington WN, Kackos CM, Webby RJ. The evolution and future of influenza pandemic preparedness. *Exp Mol Med.* 2021 May;53(5):737-749. doi: 10.1038/s12276-021-00603-0. Epub 2021 May 6. PMID: 33953324; PMCID: PMC8099712.
- Ison MG, Hayden FG, Hay AJ, Gubareva LV, Govorkova EA, Takashita E, McKimm-Breschkin JL. Influenza polymerase inhibitor resistance: Assessment of the current state of the art - A report of the isirv Antiviral group. *Antiviral Res.* 2021 Oct;194:105158. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105158. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34363859; PMCID: PMC9012257.
- Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jul;39(7):1201-1208. doi: 10.1007/s10096-020-03840-9. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32056049; PMCID: PMC7223162.
- Lipsitch M, Barclay W, Raman R, Russell CJ, Belser JA, Cobey S, Kasson PM, Lloyd-Smith JO, Maurer-Stroh S, Riley S, Beauchemin CA, Bedford T, Friedrich TC, Handel A, Herfst S, Murcia PR, Roche B, Wilke CO, Russell CA. Viral factors in influenza pande-

- mic risk assessment. *Elife*. 2016 Nov 11;5:e18491. doi: 10.7554/eLife.18491. PMID: 27834632; PMCID: PMC5156527.
- Long JS, Mistry B, Haslam SM, Barclay WS. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Jan;17(2):67-81. doi: 10.1038/s41579-018-0115-z. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2018 Dec 18. PMID: 30487536.
 - Nguyen HT, Fry AM, Gubareva LV. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antivir Ther*. 2012;17(1 Pt B):159-73. doi: 10.3851/IMP2067. Epub 2012 Feb 3. PMID: 22311680.
 - Ortiz De Lejarazu, R, Sanz, I. Los Virus de la Gripe. Pandemias, Epidemias y Vacunas. Editorial Amazing Books. 1ª Edición. 2019. ISBN 978-84-17403-22-5.
 - Pan American Health Organization (PAHO). Avian Influenza. Disponible a: <https://www.paho.org/en/topics/avian-influenza>
 - Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jan;16(1):47-60. doi: 10.1038/nrmiro.2017.118. Epub 2017 Oct 30. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2017 Nov 07. PMID: 29081496.
 - Pozo F, Lina B, Andrade HR, Enouf V, Kossyvakis A, Broberg E, Daniels R, Lackenby A, Meijer A; Community Network of Reference Laboratories for Human Influenza in Europe. Guidance for clinical and public health laboratories testing for influenza virus antiviral drug susceptibility in Europe. *J Clin Virol*. 2013 May;57(1):5-12. doi: 10.1016/j.jcv.2013.01.009. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23375738.
 - Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill*. 2017 Mar 30;22(13):30494. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494. PMID: 28382917; PMCID: PMC5388101.
 - The International Society for Influenza and other Respiratory Virus

Diseases (isirv). isirv Antiviral Group (for influenza). Disponible a: <https://www.isirv.org/site/index.php/influenza>

- Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):693-706. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00982-5. PMID: 36030813; PMCID: PMC9411419.
- World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Disponible a: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>
- World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal). Disponible a: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- World Health Organization (WHO). Summary of neuraminidase (NA) amino acid substitutions associated with reduced inhibition by neuraminidase inhibitors (NAIs). Disponible a: [https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-\(na\)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-\(nais\)](https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-(na)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-(nais))
- World Health Organization (WHO). Summary of polymerase acidic (PA) protein amino acid substitutions analysed for their effects on baloxavir susceptibility. Disponible a: [https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-polymerase-acidic-\(pa\)-protein-amino-acid-substitutions-analysed-for-their-effects-on-baloxavir-susceptibility](https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-polymerase-acidic-(pa)-protein-amino-acid-substitutions-analysed-for-their-effects-on-baloxavir-susceptibility)