

Aparición en vacunados de infecciones con variantes del SARS-CoV-2

Ezgi Haciosuleyman, Ph.D., Caryn Hale, Ph.D., Yuhki Saito, Ph.D., Nathalie E. Blachere, Ph.D., Marissa Bergh, B.S.N., Erin G. Conlon, Ph.D., Dennis J. Schaefer-Babajew, Ph.D., Justin DaSilva, M.S., Frauke Muecksch, Ph.D., Christian Gaebler, M.D., Richard Lifton, M.D., Ph.D., Michel C. Nussenzweig, M.D., Ph.D., Theodora Hatziioannou, Ph.D., Paul D. Bieniasz, Ph.D., and Robert B. Darnell, M.D., Ph.D.

Molecular Neurooncology (E.H., C.H., Y.S., N.E.B., M.B., E.G.C., R.B.D.), the Laboratory of Molecular Immunology (D.J.S.-B., C.G., M.C.N.), the Laboratory of Human Genetics and Genomics (R.L.), the Laboratory of Retrovirology (J.D., F.M., T.H., P.D.B.), and the Howard Hughes Medical Institute (M.C.N., P.D.B., R.B.D.), Rockefeller University, New York. Address reprint requests to Dr. Darnell at the Laboratory of Molecular Neuro-oncology, Rockefeller University, 1230 York Ave., New York, NY 10065-6307, or at darnelr@rockefeller.edu.

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMoa2105000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105000), 21 de abril, 2021.

RESUMEN

Las variantes emergentes del SARS-CoV-2 son motivo de preocupación clínica. En una cohorte de 417 personas que habían recibido la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna) al menos 2 semanas antes, identificamos a 2 mujeres vacunadas con infección. A pesar de la evidencia de la eficacia de la vacuna en ambas mujeres, se desarrollaron síntomas de Covid-19, y dieron positivo para SARS-CoV-2 por PCR. La secuenciación viral reveló variantes de probable importancia clínica, que incluyen E484K en 1 mujer y 3 mutaciones (T95I, del142-144 y D614G) en ambas.

Estas observaciones indican un riesgo potencial de enfermedad después de una vacunación exitosa y la infección posterior con una variante del virus, y brindan apoyo para los esfuerzos para prevenir y diagnosticar las infecciones, y caracterizar las variantes en personas vacunadas. (Financiado por los Institutos Nacionales de Salud y otros).

Las infecciones por SARS-CoV-2 causaron más de 83 millones de casos conocidos de Covid-19 a finales de 2020, pero se ha logrado un gran progreso con la autorización y despliegue de las vacunas y de las terapias con anticuerpos. Estas estrategias se dirigen a la proteína pico viral, pero la aparición de variantes virales, particularmente en el gen S, amenaza la duración de su eficacia.

Estas preocupaciones han proporcionado un impulso para aumentar las pruebas y la secuenciación de ADN viral en las personas infectadas, para comprender la transmisibilidad, la virulencia, y la capacidad de las variantes para evadir las vacunas actuales. La ciudad de Nueva York ha visto un preocupante aumento de las variantes virales. La mayoría de estas variantes, que explican más del 72% de los casos nuevos al 30 de marzo de 2021, fueron la cepa B.1.1.7, primero identificada en el Reino Unido (en el 26,2% de los casos), y la B.1.526 identificada por primera vez en la ciudad de Nueva York (en 42,9%).¹ Dos áreas de preocupación se relacionan

con la capacidad de las variantes para evadir la inmunidad inducida por la vacuna, y causar así una infección asintomática (y de ese modo promover la propagación viral) o enfermedad. Ambas consecuencias son importantes, ambos deben considerarse de forma independiente, y ambas son en gran parte desconocidas.

Describimos a dos personas completamente vacunadas, que desarrollaron infecciones con variantes del SARS-CoV-2, las que albergan una serie de sustituciones de interés. A pesar de la evidencia de que la primera dosis de vacuna condujo a una fuerte respuesta de anticuerpos a la proteína de pico en el Paciente 1, la PCR basada en saliva en la Universidad Rockefeller identificó la infección 19 días después de la segunda dosis (vacunación de refuerzo). Las pruebas también fueron positivas para la infección en el Paciente 2, que había completado la vacunación 36 días antes. Juntas, estas observaciones brindan apoyo a las estrategias actuales, de monitorear las múltiples variables de una manera proactiva. Estas estrategias incluyen pruebas virales en personas sintomáticas y asintomáticas, la secuenciación de ARN viral y la monitorización de los títulos de anticuerpos neutralizantes, particularmente en las personas vacunadas que posteriormente se infectan.

MÉTODOS

Recolección y procesamiento de muestras

A partir del otoño de 2020, todos los empleados y estudiantes en el campus de la Universidad Rockefeller (aproximadamente 1400 personas) fueron testeados al menos semanalmente, con una prueba de PCR basada en saliva, desarrollada en el laboratorio clínico de Darnell (número de aprobación, PFI-9216), aprobada para uso clínico por una autorización para uso de emergencia del estado de Nueva York. Los protocolos para la toma de muestras de saliva para el testeo clínico de SARS-CoV-2 fueron revisados por la junta de revisión institucional de la Universidad Rockefeller. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado para el análisis de los títulos de anticuerpos del Paciente 1, y el estudio fue llevado a cabo de acuerdo con las recomendaciones del Consejo Internacional para la Armonización de las Buenas Prácticas Clínicas.

De acuerdo con las regulaciones del estado de Nueva York con respecto a la elegibilidad, 417 empleados que habían recibido una segunda dosis de las vacunas BNT162b2 (Pfizer – BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna) al menos 2 semanas antes, se testearon entre el 21 de enero y 17 de marzo del 2021 semanalmente, desde entonces. Las características demográficas de estas 417 personas y de 1491 personas no vacunadas testeadas en paralelo en la Universidad de Rockefeller durante el mismo período se muestran en la **Tabla S1** del Apéndice complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Se instruyó a los empleados y estudiantes para proporcionar una muestra de saliva en un recipiente, y transferir 300 µl a un vial que contenga 300 µl de buffer del Laboratorio de la Universidad Darnell Rockefeller (DRUL) (5 M de tiocianato de guanidina, sarcosilo al 0,5%, y 300 mM de acetato de sodio [pH 5,5]).

Las muestras se procesaron en el sistema Thermo King- Fisher Apex para una rápida purificación de ARN, y se amplificó el ADN complementario (ADNc) con el uso de TaqPath 1-Step RT-qPCR (RT-PCR cuantitativa) primers Master Mix (Thermo Fisher Scientific) y sondas

que fueron validadas bajo autorización de uso de emergencia de la FDA (**Tabla S2**) con el 7500 Fast Dx Real- PCR (Applied Biosystems).

Las muestras se consideraron interpretables si el umbral del ciclo de control de limpieza (RNase P) (Ct) era menor de 40 y el ARN viral fue se consideró como detectado con ambos cebadores virales y sondas (N1 y N2, detectando dos regiones del gen de la nucleocápside [N] del SARS-CoV-2) en un Ct de menos de 40.

Cálculo de carga viral

Calculamos la carga viral por mililitro de saliva usando SARS-CoV-2 inactivado químicamente (ZeptoMetrix), y añadiéndolo a la saliva en varias diluciones. Las extracciones y RT-PCR se realizaron como se ha descrito anteriormente, para determinar los correspondientes valores Ct para cada dilución (Fig. S1).

Secuenciación dirigida

Se realizó la transcripción inversa de las muestras de ARN con la mezcla iScript (Bio-Rad) según las instrucciones del fabricante. La amplificación por PCR de ADNc se realizó con el uso de dos juegos de cebadores (juego de cebadores 1: cebador directo 1 [CCAGATGATTTACAGGCTGC] y viceversa cebador 1 [CTACTGATGTCTTGGTCATAGAC]; conjunto de cebadores 2: cebador directo 2 [CTTGTTTATT GCCACTAGTC] y cebador inverso 1). Los productos de la PCR luego se extrajeron del gel y se enviaron a Genewiz para secuenciación de Sanger.

Ensayo de neutralización

Se realizaron, como se describió previamente, ensayos de neutralización con replicación de virus de inmunodeficiencia humana defectuoso tipo 1, modificado con proteína de pico de SARS-CoV-2³. Los títulos medios de anticuerpos neutralizantes en suero (50% de neutralización en la prueba [NT50]) se calcularon como un promedio de 3 experimentos independientes, cada uno realizado con el uso de duplicados técnicos, y la significancia estadística se determinó con la prueba de Mann-Whitney de dos colas.

Secuenciación del genoma del ARN viral completo

El ARN total se extrajo como se describió anteriormente, y se construyó una biblioteca metatranscriptómica para la secuenciación de extremo emparejado (lecturas de 150 pb) con la plataforma Illumina MiSeq. Se prepararon bibliotecas con el sistema de ADN SureSelect XT HS2 (Agilent Technologies) y de Community Design Pan Human Coronavirus (Agilent Technologies), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Se recortaron archivos FASTQ (un formato basado en texto para almacenar tanto una secuencia biológica y sus puntuaciones puntuaciones de calidad correspondientes) con Agilent Genomics Software NextGen Toolkit (AGeNT) (versión 2.0.5) y se utilizaron para análisis posteriores. El genoma de SARSCoV-2 se ensambló con MEGAHIT con parámetros predeterminados, y la secuencia más larga (30,005 nucleótidos) se analizó con Nextclade software (<https://clades.nextstrain.org/>), en orden para asignar el clado y nombrar las mutaciones. Las mutaciones detectadas se confirmaron alineando la secuenciación de lecturas de ARN en la secuencia del genoma de referencia de SARS-CoV-2 (número de GenBank, NC_045512) con el alineador Burrows – Wheeler (BWA-MEM).

Historias de los pacientes

El paciente 1 era una mujer sana de 51 años, sin factores de riesgo para Covid-19 severo, que recibió la primera dosis de la vacuna mRNA-1273 en enero del 21 de febrero de 2021 y la segunda dosis el 19 de febrero. Se había adherido estrictamente a las precauciones de rutina. Diez horas después de recibir la segunda dosis de vacuna, desarrolló dolores musculares parecidos a los de la gripe. Estos síntomas resolvieron al día siguiente. El 10 de marzo (19 días después de recibir la segunda dosis de vacuna), presentó dolor de garganta, congestión y dolor de cabeza, y dio positivo para ARN de SARS-CoV-2 en la Universidad Rockefeller, más tarde ese día. El 11 de marzo perdió el sentido del olfato. Sus síntomas resolvieron gradualmente durante un período de 1 semana.

El paciente 2 era una mujer sana de 65 años, sin factores de riesgo de Covid-19 grave, que recibió la primera dosis de la vacuna BNT162b2 el 19 de enero y la segunda dosis el 9 de febrero. Desarrolló dolor en el brazo inoculado, que duró 2 días. El 3 de marzo, su pareja no vacunada dio positivo para SARS-CoV-2, y el 16 de marzo desarrollo astenia, congestión de los senos nasales y dolor de cabeza. El 17 de marzo, se sintió peor y dio positivo para ARN del SARS-CoV-2, 36 días después de completar la vacunación. Sus síntomas se estabilizaron y comenzaron a resolverse el 20 de marzo.

RESULTADOS

Se realizaron pruebas de PCR seriadas de las muestras de saliva, antes y durante el curso de la enfermedad en ambos pacientes (**tabla S3**). En el momento del diagnóstico, la prueba de PCR mostró un valor Ct que correspondía a una carga viral de aproximadamente 195.000 copias por mililitro de saliva en el paciente 1 y aproximadamente 400 copias por mililitro en el paciente 2 (**Fig. S1**). Dada la inusual historia clínica de estos dos pacientes, el ARN obtenido de las muestras de saliva se secuenció, después de la transcripción inversa y de la amplificación por PCR dirigida del gen S del SARS-CoV-2. Esta prueba reveló una serie de diferencias entre estas secuencias y la secuencia original identificada por primera vez en Wuhan, China, incluidas varias variantes que se ha sugerido que tienen un potencial clínico de preocupación. En el Paciente 1, estas mutaciones incluyeron la E484K (que confiere resistencia a una clase de anticuerpos neutralizantes generados comunmente^{4,5}) y D614G, y en el Paciente 2, estas mutaciones incluyeron D614G y S477N (**Tabla 1**).

Se analizó una muestra de suero obtenida 4 días después de la aparición de los síntomas en el Paciente 1 en busca de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2, en un ensayo de neutralización de pseudotipo.³ Estos resultados revelaron títulos extremadamente altos de anticuerpos neutralizantes (**Fig.1**). Estos datos, junto con los de la historia clínica, proporcionan pruebas sólidas de que este paciente probablemente tenía anticuerpos neutralizantes provocados por la vacunación.

Para explorar las variantes en el Paciente 1 con más detalles, utilizamos el exceso de ARN disponible de la saliva extraída para emprender la secuenciación del genoma viral completo. Este análisis confirmó los cambios encontrados en la secuencia del gen S por los objetivos de la amplificación, y sugirió que la infección resultó de una variante del SARS-CoV-2 que está relacionada, pero distinta de las variantes conocidas de preocupación (la variante B.1.1.7 identificada por primera vez en el Reino Unido y la variante B.1.526, identificada por primera vez en la ciudad de Nueva York) (**Figs.2 y 3**).

Por lo tanto, analizamos la muestra de suero obtenido del Paciente 1 para medir su eficacia contra el virus de tipo salvaje, la mutación E484K y la variante B.1.526, y encontramos que el suero fue igualmente eficaz contra cada una (**Figura 4**). Estos datos sugieren que la respuesta de anticuerpos del Paciente 1 reconoció a estas variantes, pero fue, no obstante, insuficiente para prevenir la aparición de una infección.

Table 1. Clinically Relevant Mutations in the S Gene and Corresponding Results in Patients 1 and 2.*

Mutation	Patient 1	Patient 2
69/70 deletion	Not detected	Not detected
D80A	Not detected	Not detected
T95I	Detected	Detected
D138Y	Not detected	Not detected
del142–145	Detected (del144)	Detected (G142V, del144)
R190T	Not detected	Detected
D215G	Not detected	Not detected
F220I	Not detected	Detected
R237K	Not detected	Detected
Δ242–244	Not detected	Not detected
R246T	Not detected	Detected
D253G	Not detected	Not detected
K417T	Not detected	Undetermined
L452R	Not detected	Undetermined
S477N	Not detected	P/H†
E484K	Detected	Undetermined
N501Y	Not detected	Undetermined
A570D	Detected	Not detected
D614G	Detected	Detected
H655Y	Not detected	Not detected
P681H	Detected	P/H†
A701V	Not detected	Undetermined
D796H	Detected	Undetermined

* These mutations are defined by the Centers for Disease Control and Prevention.⁶

† P/H indicates partial heterozygosity (sequences from both the variant strain and the original strain first identified in Wuhan, China, were detected).

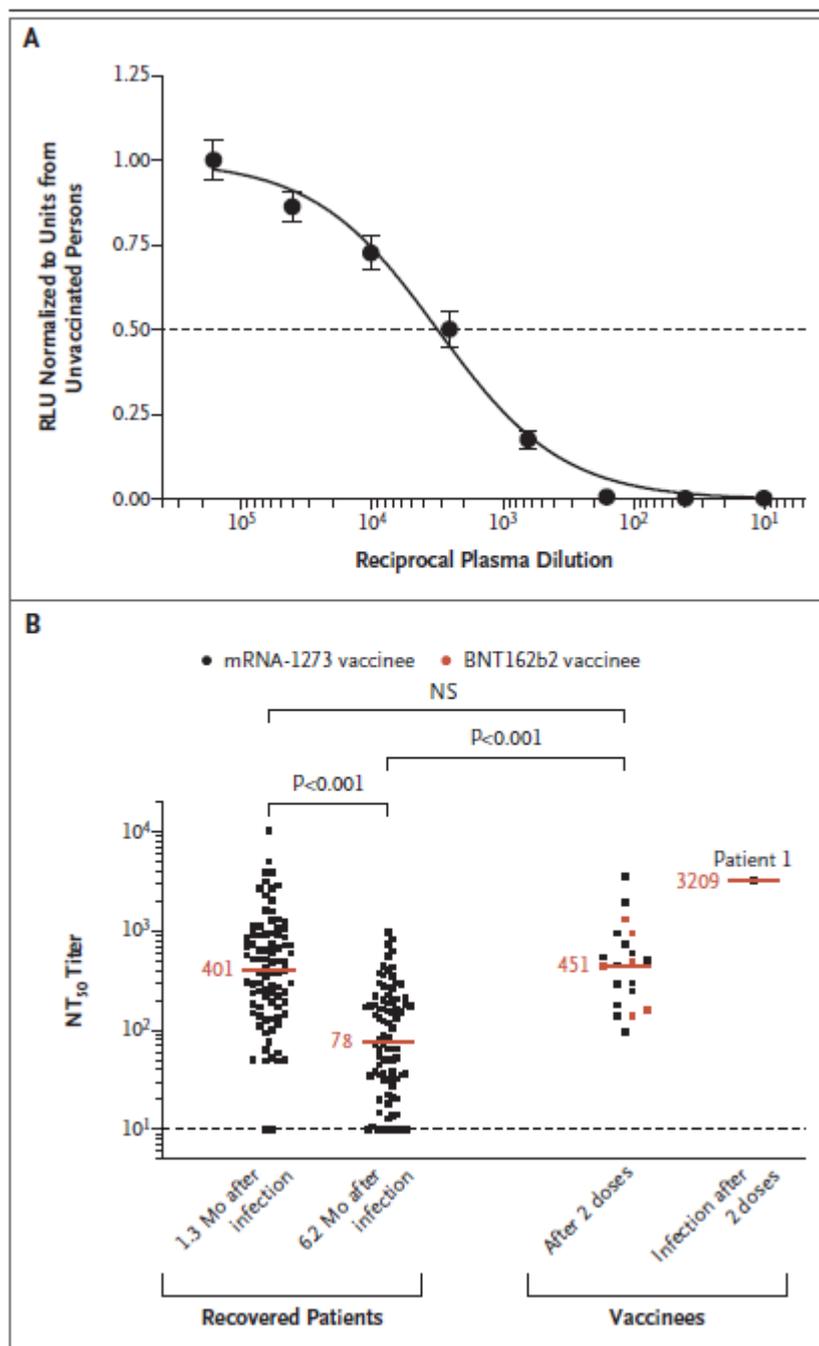


Figura 1. Evidencia de la eficacia de la vacuna en el paciente 1. El panel A muestra los resultados de un ensayo de neutralización de un pseudotipo de SARS-CoV-2⁷ en el Paciente 1. Se muestran las unidades de luminiscencia relativa (RLU, relative luminiscense units) normalizadas a unidades, de personas no vacunadas. Las barras I indican intervalos de confianza del 95%. El panel B muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes en suero obtenido de pacientes recuperados 1,3 meses⁸ y 6,2 meses⁹ después de la infección, de personas que habían recibido ambas dosis de la vacuna mRNA-1273 o BNT162b2,⁴ y del Paciente 1 (después de la vacunación y de la infección). El título de la prueba de neutralización del 50% (NT50) entre los pacientes recuperados a los 1,3 meses después de la infección no difirió significativamente de la de las personas que recibieron ambas dosis de la vacuna mRNA-1273 o BNT162b2. Las barras rojas indican medios geométricos; se muestran altos niveles de actividad neutralizante (media \pm DE) NT50, 3209 \pm 760) en el Paciente 1. Los títulos medios de anticuerpos neutralizantes en suero son de 3 experimentos independientes, cada uno realizado por duplicado. NS denota no significativo.

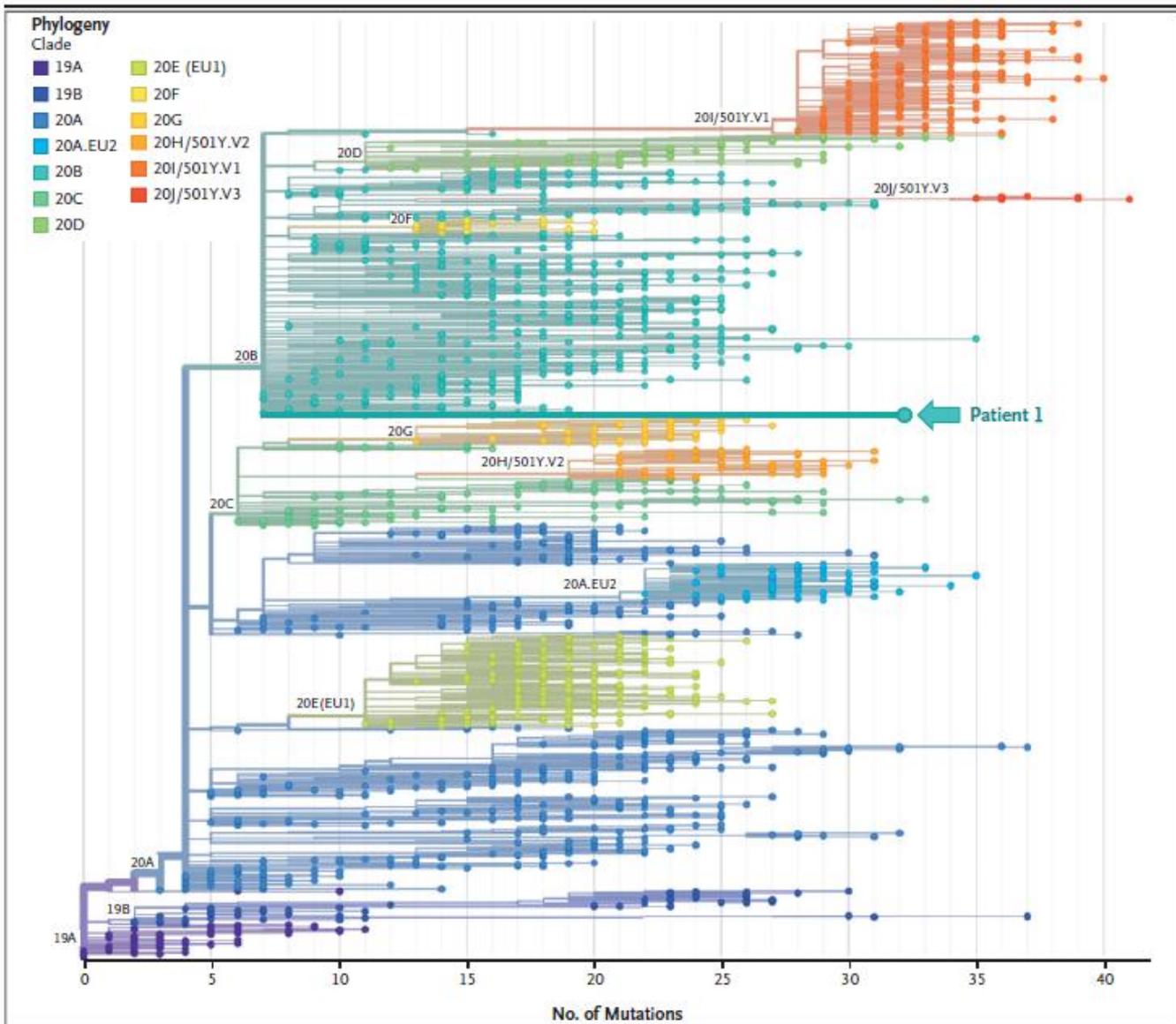


Figure 2. Phylogenetic Tree.

In the clade analysis for Patient 1, the closest match was between clades 20B and 20C. The SARS-CoV-2 variant first identified in the United Kingdom (B.1.1.7) is clade B, and the variant first identified in New York City (B.1.526) is clade 20C.

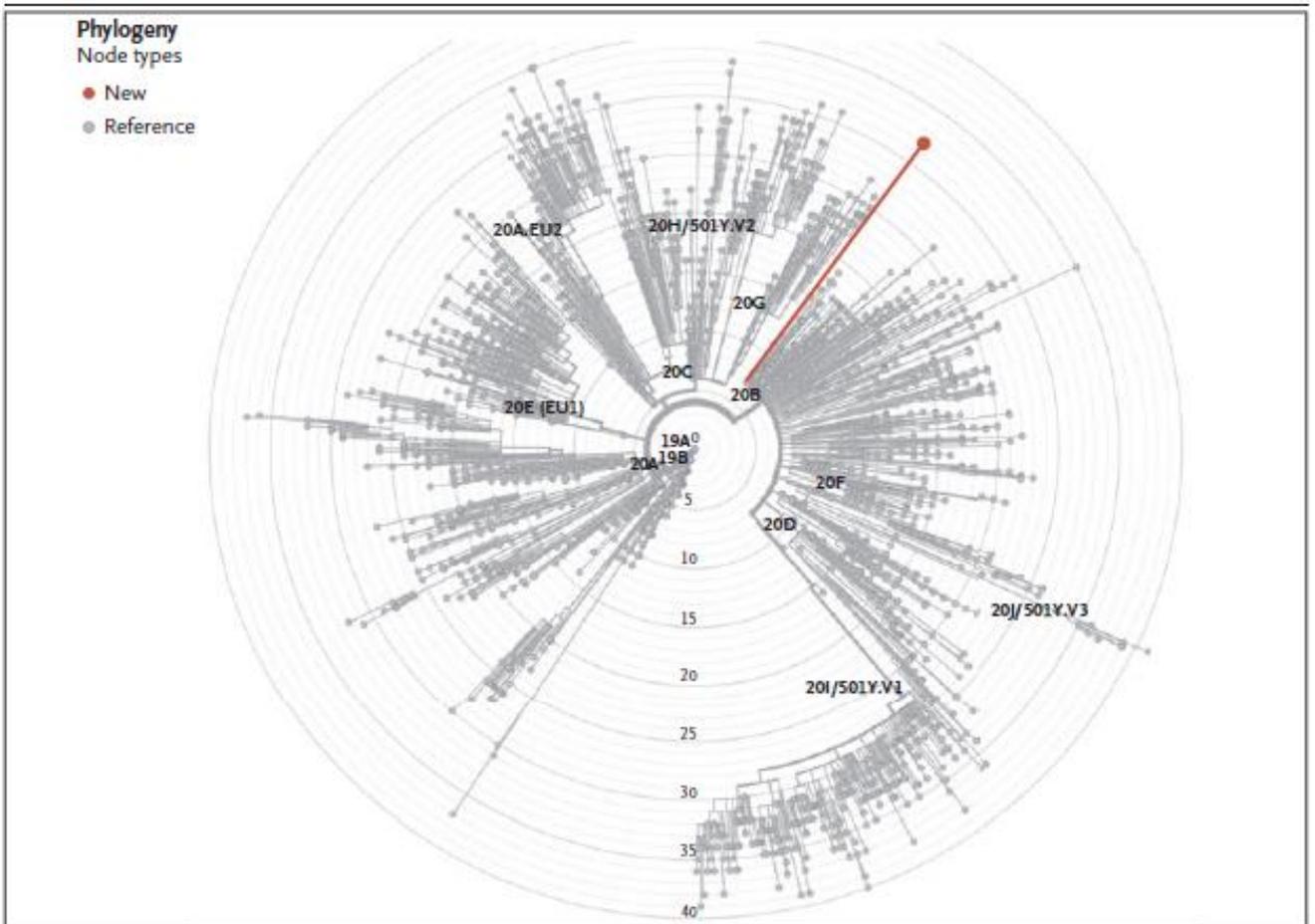
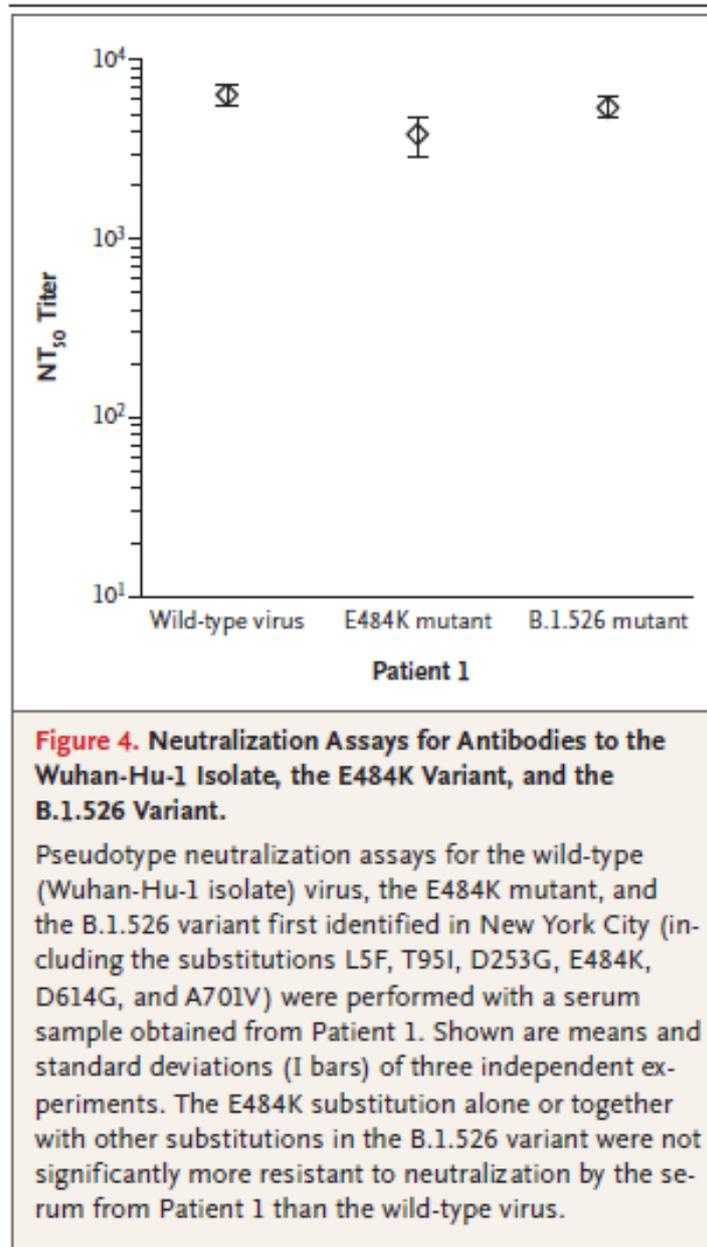


Figure 3. Phylogenetic Comparisons of SARS-CoV-2 Variants.
The red line indicates Patient 1.



DISCUSIÓN

Los síntomas clínicos del Covid-19 se desarrollaron 19 días después de que el Paciente 1 recibió la segunda dosis de vacuna y 36 días después de que el Paciente 2 recibió la segunda dosis. Ambos pacientes tenían antecedentes consistentes con una respuesta clínica al refuerzo de la vacuna. En el Paciente 1, se había documentado la presencia de títulos altos de anticuerpos de neutralización poco después del desarrollo de los síntomas. Aunque una prueba de anticuerpos basales antes de la enfermedad y después de la vacunación hubiera sido ideal, sigue siendo posible que se haya infectado antes de que la vacuna de refuerzo hubiera tenido un efecto pleno. Considerando la historia clínica, la evolución y los títulos de anticuerpos neutralizantes medidos, llegamos a la conclusión de que es muy probable que ambos pacientes tuvieron respuestas inmunes efectivas a las vacunas. Aunque estos pacientes presentaban síntomas clínicamente leves, sería muy importante determinar si los síntomas

graves pueden desarrollarse o no, en otros, a pesar de la vacunación, a medida que las variantes continúan evolucionando.¹⁰ En conjunto, nuestras observaciones apoyan la conclusión de que hemos caracterizado de buena fe ejemplos de infecciones en vacunados, que se manifestaron con síntomas clínicos. Además, los datos del Paciente 1 indican que la infección con una variante del virus puede suceder con una carga viral alta, a pesar de los altos niveles de anticuerpos neutralizantes frente a las variantes.

El examen de las secuencias del SARS-CoV-2 reveló que ambos pacientes estaban infectados con variantes del virus. La identificación rápida de la secuencia de las variantes por amplificación por PCR dirigida mostró que ninguna secuencia se ajustaba con precisión a ningún clado conocido. Algunas de las sustituciones en el Paciente 1 (T95I, del144, E484K, A570D, D614G, P681H, y D796H) se compartieron con B.1.526 (T95I, E484K, y D614G6), y se compartieron 3 sustituciones con el Paciente 2 (en quien las variantes T95I, G142V y del144, F220I, R190T, R237K, R246T, y D614G). La secuenciación del genoma viral completo reveló varias sustituciones adicionales, incluyendo D796H, presente en una región rica en guanina-citosina no identificada como objetivo por la PCR. Estas sustituciones pueden disminuir la sensibilidad al suero de convalecencia¹¹ y pueden tener algunos cambios únicos sin codificación en comparación con los clados identificados por primera vez en Wuhan, el Reino Unido y la ciudad de Nueva York.

Aunque se realizó un análisis más detallado de la secuenciación de todo el genoma del Paciente 1, no pudimos concluir que la variante en este paciente era un linaje Pango (Phylogenetic assignment of named global outbreak), porque estaba presente en una sola persona.¹² Sus vínculos más cercanos en el árbol filogenético fueron la primera variante identificado en el Reino Unido (B.1.1.7) y la variante identificada por primera vez en la ciudad de Nueva York (B.1.526), pero con diferencias considerables (**Figuras 2 y 3**). Será de interés determinar si esto puede haber resultado de una recombinación evento entre B.1.1.7 y B.1.526, como se ha informado recientemente para la recombinación entre el linaje B.1.1.7 y el linaje "tipo salvaje" identificado por primera vez en Wuhan.¹³ Alternativamente, las sustituciones compartidas pueden ser el resultado de una evolución convergente.

Estas observaciones de ninguna manera socavan la importancia de los esfuerzos urgentes que se están realizando a nivel federal y estatal para vacunar a la población de los Estados Unidos. También prestan apoyo a los esfuerzos para avanzar en una nueva vacuna de refuerzo (así como una vacuna pancoronavirus) para proporcionar una mayor protección contra las variantes. En enero de 2021, Moderna anunció sus esfuerzos clínicos para apuntar a una nueva variante del SARS-CoV-2, que se identificó por primera vez en Sudáfrica e incluye tres mutaciones (E484K, N501Y y K417N) en el dominio de unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2.

Estos esfuerzos son de valor crítico, porque los recientes estudios han demostrado que las inmunizaciones están demostrando ser menos potentes contra la variante primero identificado en Sudáfrica (B.1.351), que podría haber adquirido una resistencia parcial a los anticuerpos neutralizantes generados por las infecciones naturales o las vacunas.^{14,15} Al mismo tiempo, nuestras observaciones subrayan la importancia de la carrera en curso entre la inmunización y la selección natural de las potenciales mutaciones de escape viral. Durante este período crítico, nuestros datos respaldan la necesidad de mantener las capas de estrategias de mitigación, incluyendo las pruebas seriadas de personas asintomáticas, las publicaciones abiertas y los análisis de las bases de datos de vacunación e infección (como las que acumulan

datos en Nueva York) y la secuenciación rápida del ARN de SARSCoV-2 obtenido de una variante en personas de alto riesgo.

Referencias

1. NYC Health. New York City COVID-19 cases caused by SARS-CoV-2 variants report. March 2021 (<https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/covid/covid-19-data-variants-031621.pdf>).
2. Frank MO, Blachere NE, Parveen S, et al. DRUL for school: opening pre-K with safe, simple, sensitive saliva testing for SARS-CoV-2. April 16, 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.03.21254873v1>). preprint.
3. Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, et al. Measuring SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity using pseudotyped and chimeric viruses. *J Exp Med* 2020; 217(11):e20201181.
4. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARSCoV-2 and circulating variants. *Nature* 2021 February 10 (Epub ahead of print).
5. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife* 2020; 9: e61312.
6. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2021 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html# Concern>).
7. Luchsinger LL, Ransegnola BP, Jin DK, et al. Serological assays estimate highly variable SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity in recovered COVID-19 patients. *J Clin Microbiol* 2020; 58(12):e02005-20.
8. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020; 584: 437-42.
9. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARSCoV-2. *Nature* 2021; 591: 639-44.
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccine effectiveness research. 2021 (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/effectiveness-research/Protocols.html>).
11. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* 2021; 592: 277-82.
12. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1403-7.
13. Jackson B, Rambaut A, Pybus OG, Robertson DL, Connor T, Loman NJ. Recombinant SARS-CoV-2 genomes involving lineage B.1.1.7 in the UK. *Virological*. March 2021 (<https://virological.org/t/recombinant-sars-cov-2-genomes-involving-lineage-b-1-1-7-in-the-uk/658>).

14. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021; 25: eabg9175.

15. Planas D, Bruel T, Grzelak L, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med* 2021 March 26 (Epub ahead of print).

Traducción: *Ramiro Heredia (Ramiroherediamd@gmail.com)*