

## Variantes genéticas del SARS-CoV-2: ¿qué significan?

Adam S. Luring, MD, PhD Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine and Department of Microbiology and Immunology, University of Michigan, Ann Arbor.

Emma B. Hodcroft, PhD Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland.

JAMA, doi:10.1001/jama.2020.27124 ,6 de enero, 2021

---

Durante el transcurso del SARS-CoV-2, las comunidades clínicas, científicas y de salud pública han tenido que responder a las nuevas variantes genéticas virales. Cada una ha provocado una oleada de atención de los medios, una serie de reacciones de la comunidad científica y llamadas de los gobiernos para "mantener la calma" o buscar de inmediato contramedidas. Si bien muchos científicos inicialmente fueron escépticos sobre la importancia de la alteración D614G, la aparición de la nueva "variante del Reino Unido", el linaje B.1.1.7, ha suscitado una preocupación generalizada. El comprender qué variantes son preocupantes y por qué, requiere una apreciación de la evolución del virus y la epidemiología genómica del SARS-CoV-2.

---

Entender qué variantes son preocupantes, y por qué, requiere de una apreciación de la evolución del virus y de la epidemiología genómica del SARS-CoV-2.

---

### Mutaciones, variantes y propagación

---

Las mutaciones surgen como un subproducto natural de la replicación viral.<sup>1</sup> Los virus de ARN típicamente tienen una mayor tasa de mutación que los virus de ADN. Los coronavirus, sin embargo, hacen menos mutaciones que la mayoría de los virus de ARN porque codifican una enzima que corrige algunos de los errores realizados durante la replicación. En la mayoría de los casos, el destino de una la mutación de reciente aparición está determinado por la selección natural. Aquellas que confieren una ventaja competitiva con respecto a la replicación, transmisión o escape viral de la inmunidad aumentarán en frecuencia, y aquellas que reducen la aptitud viral tienden a seleccionarse de la población de virus circulantes. Sin embargo, las mutaciones también pueden aumentar y disminuir en frecuencia debido a eventos fortuitos. Por ejemplo, se produce un "efecto fundador" cuando un número limitado de virus individuales establecen una nueva población durante la transmisión. Las mutaciones presentes en los genomas de estos ancestros virales dominan la población independientemente de sus efectos sobre la aptitud viral. Esta misma interacción de la selección natural y los eventos fortuitos dan forma a la evolución del virus dentro de los anfitriones, en las comunidades y en todos los países.

Aunque los términos mutación, variante y cepa a menudo se utilizan indistintamente para describir la epidemiología del SARS-CoV-2, las distinciones son importantes. La mutación se refiere al cambio real en la secuencia: D614G es una sustitución de ácido aspártico por glicina en la posición 614 de la glicoproteína de pico.

Los genomas que difieren en secuencia a menudo se denominan variantes. Este término es algo menos preciso porque 2 variantes pueden diferir en 1 mutación o en muchas. Estrictamente hablando, una variante es una cepa cuando tiene un fenotipo demostrablemente diferente (por ejemplo, una diferencia en antigenicidad, transmisibilidad o virulencia).

La evaluación de una nueva variante del SARS-CoV-2 debe incluir la evaluación de las siguientes preguntas: ¿La variante alcanzó prominencia a través de la selección natural o son eventos fortuitos? Si la evidencia sugiere selección natural, ¿qué mutación (es) se están seleccionando? ¿Cuál es el beneficio adaptativo de estas mutaciones? ¿Qué efecto hacen estas mutaciones tienen en la transmisibilidad y en la propagación, antigenicidad o virulencia?

### **Pico D614G**

La mutación D614G en la glicoproteína de pico del SARSCoV-2 se detectó por primera vez a un nivel significativo a principios de marzo de 2020 y se extendió al dominio global en el próximo mes.<sup>2</sup> La mutación inicialmente pareció surgir de forma independiente y simultánea a través de múltiples regiones geográficas. Esta aparente evolución convergente era sugerente de una selección natural y de un beneficio adaptativo de D614G. Sin embargo, los esfuerzos subsiguientes de secuenciación identificaron la mutación D614G en el virus en varias provincias chinas a finales de enero. Esto planteó la posibilidad de que la dispersión global de esta mutación podría haber resultado de eventos fundadores del azar, en los que los virus que tenían 614G acababan de iniciar la mayoría de los eventos de transmisión temprana en múltiples ubicaciones.

Esta hipótesis nula plausible llevó a muchos en la comunidad de la evolución a dudar de que la mutación D614G fuese adaptativa, a pesar de que los datos in vitro muestran sus efectos sobre la unión al receptor. Un análisis genético y filodinámico poblacional reciente de más de 25.000 secuencias del Reino Unido encontraron que los virus que llevan 614G parecían propagarse más rápido y sembrar grupos filogenéticos más grandes que los virus con 614D.<sup>3</sup> El tamaño del efecto fue modesto, y los diferentes modelos no siempre lograron significancia estadística. Más recientemente, un trabajo complementario en modelos animales indica que los virus 614G se transmiten de manera más eficiente.<sup>4,5</sup>

### **Pico N453Y y visones**

Surgieron preocupaciones con respecto a los brotes de SARS-CoV-2 en granjas de visones en los Países Bajos y Dinamarca a finales primavera y principios del verano de 2020.<sup>6</sup> La investigación genómica y epidemiológica de un brote temprano en Holanda demostró la transmisión de humano a visón, visón a visón y visón a humana.<sup>7</sup> A principios noviembre de 2020 las autoridades danesas notificaron 214 casos de COVID-19 asociados con granjas de visones. Muchas secuencias del SARS-CoV-2 de los brotes de Holanda y Dinamarca tuvieron una mutación Y453F en el dominio de unión al receptor de la proteína S, lo que parecía mediar un aumento en la afinidad por la ACE2 del visón. Once individuos del brote danés tenían una variante denominada grupo 5, que tenía 3 mutaciones adicionales en la proteína S (del69\_70, I692V y M1229I). Una investigación inicial de 9 muestras de suero humano convaleciente sugirió una reducción modesta y variable, estadísticamente significativa, en la actividad de

neutralización contra virus del grupo 5 (media, 3,58 veces; rango, 0-13,5). La aparente adaptación de SARS-CoV-2 a los visones fue sin embargo preocupante porque la evolución continua del virus en un reservorio animal podría potencialmente conducir a un derrame recurrente de eventos del nuevo SARS-CoV-2 desde el visón hasta los humanos y otros mamíferos. Por esta razón, muchos países han aumentado los esfuerzos de vigilancia y en algunos casos implementaron sacrificios a gran escala (es decir, sacrificio) de visones en granjas.

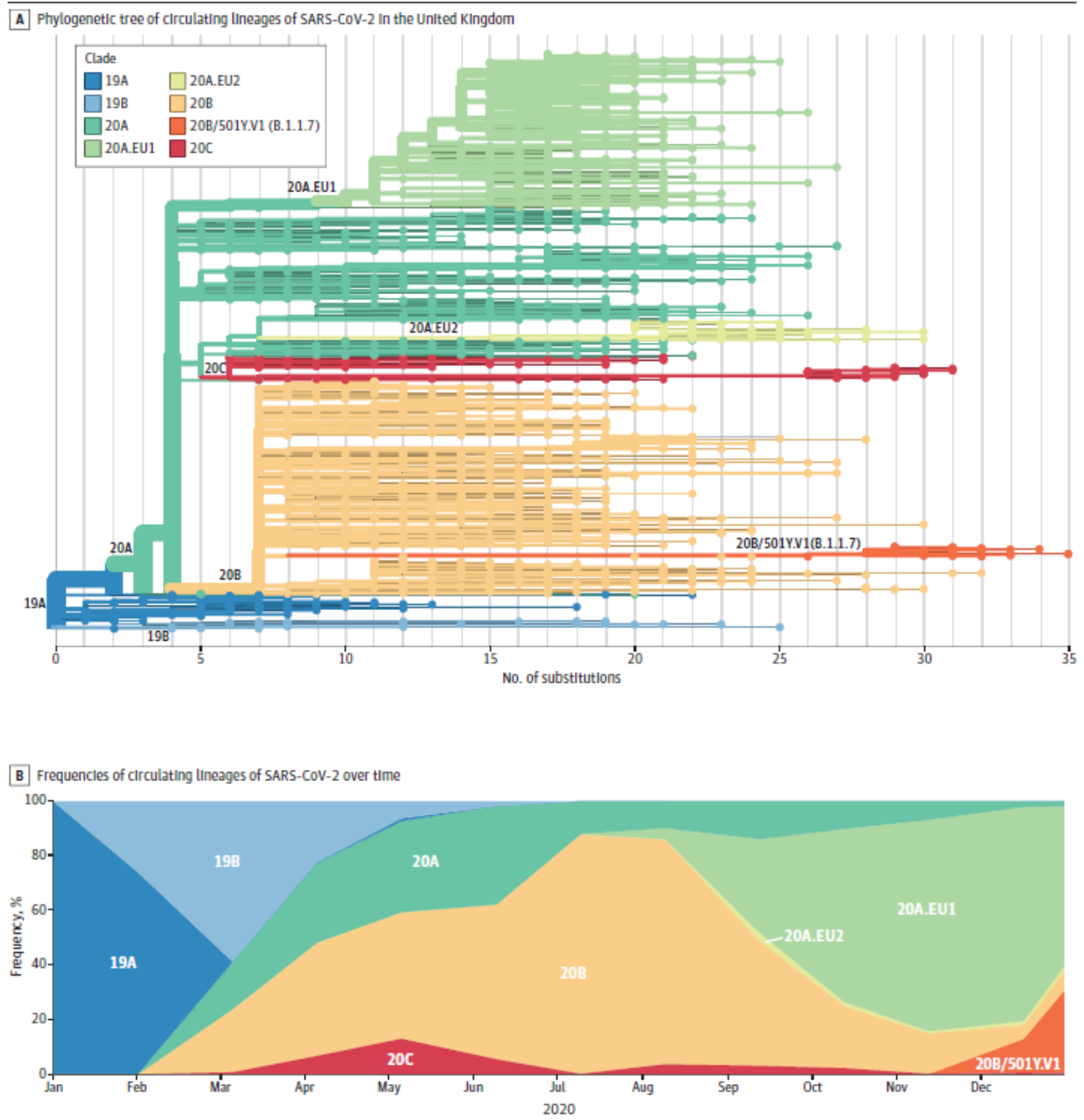
### **Linaje B.1.1.7 y N501Y**

El linaje B.1.1.7 (también llamado 501Y.V1) es un grupo filogenético que se está extendiendo rápidamente en el sureste de Inglaterra<sup>8</sup> (**Figura**). Había acumulado 17 mutaciones que definen el linaje antes de su detección en principios de septiembre, lo que sugiere una importante evolución previa, posiblemente en un huésped infectado crónicamente. Al 28 de diciembre, 2020, esta variante representó aproximadamente el 28% de los casos de Infección por SARS-CoV-2 en Inglaterra y modelos genéticos poblacionales sugieren que se está extendiendo un 56% más rápido que otros linajes.<sup>9</sup>

A diferencia del D614G, que podría haberse beneficiado de los primeros eventos fortuitos, el linaje B.1.1.7 se expandió cuando los casos de SARS-CoV-2 fueron generalizados y aparentemente ha logrado el dominio al superar a una población existente de variantes circulantes. Esto es fuertemente sugestivo de la selección natural de un virus que es más transmisible a nivel de población. Si bien las intervenciones de salud pública como las máscaras, el distanciamiento físico y las limitaciones en grandes reuniones deberían seguir siendo eficaces, el control de una variante más transmisible probablemente requiera una aplicación de estas medidas en forma más estricta y generalizada.

Ocho de las mutaciones del linaje B.1.1.7 se encuentran en la glicoproteína de pico, incluyendo N501Y en el dominio de unión al receptor, deleción69\_70, y P681H en el sitio de escisión de furina. Todas estas mutaciones podrían influir de manera plausible en la unión de ACE2 y la replicación viral. Se predice que las variantes tienen una mayor afinidad por la ACE2 humana, y una variante diferente, también con una mutación N501Y, se está extendiendo rápidamente en Sudáfrica. Los efectos de estas mutaciones sobre la antigenicidad actualmente no están claros.

Figure. Spread of a New SARS-CoV-2 Variant



**A**, árbol filogenético que muestra la relación del linaje B.1.1.7 (20B / 501Y.V1, ramas y puntas de naranja) a otros linajes circulantes. La longitud de la rama larga para este linaje refleja el hecho de que acumuló un número significativo de mutaciones antes de ser descubiertas. **B**, frecuencias de linajes circulantes en el tiempo. Los linajes están coloreados como en el árbol, con el linaje B.1.1.7 (20B / 501Y.V1) se muestra en naranja.

### Antigenicidad y eficacia de la vacuna

La vigilancia genómica de las variantes del SARS-CoV-2 se ha centrado en gran medida sobre mutaciones en la glicoproteína de pico, que media la unión a las células y es un objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes. Allí hay un gran interés en si las mutaciones en la glicoproteína de pico y mediar el escape de los anticuerpos del huésped y podrían

potencialmente comprometer la eficacia de la vacuna, ya que el pico es el principal antígeno viral en las vacunas actuales. En este punto, una fuerte selección de una variante a nivel de población probablemente no sea impulsada por el anticuerpo del huésped, porque no hay un número suficiente de individuos inmunes para empujar sistemáticamente el virus en una dirección determinada. A diferencia de, si una variante tiene una o más mutaciones en el pico que aumenten la transmisibilidad, podría competir rápidamente y reemplazar otras variantes circulantes. Debido a que las vacunas actuales provocan una respuesta a toda la proteína de la espiga, se espera que la protección eficaz todavía puede ocurrir a pesar de algunos cambios en los sitios antigénicos en las variantes del SARS-CoV-2.

Separar la causa de la consecuencia es importante al evaluar los datos sobre la neutralización de anticuerpos de las variantes de picos. A pesar de por qué las mutaciones fueron seleccionadas, es razonable esperar que muchas de las mutaciones en la proteína pico puedan afectar la neutralización por sueros convalescentes. Por tanto, es importante considerar tanto la magnitud de los cambios en la neutralización como el número de muestras de suero evaluadas. Otro problema es que las glicoproteínas virales están sujetas a compensaciones evolutivas. A veces, una mutación que potencia las propiedades de un virus, como la unión a un receptor, puede reducir otra propiedad, como escapar de los anticuerpos del huésped. De hecho, la evidencia reciente sugiere que este podría ser el caso de D614G.<sup>10</sup> Es posible que las mutaciones la proteína pico que sean "buenas" para el virus en este momento también podrían serlo en el futuro, lo podría hacer que encaje menos en el contexto de la inmunidad a nivel de población.

La definición de estas dinámicas y sus posibles influencias en la efectividad de las vacunas, requerirá de un monitoreo a gran escala de la evolución del SARS-CoV-2 y de la inmunidad del huésped durante mucho tiempo.

## Referencias

---

1. Grubaugh ND, Petrone ME, Holmes EC. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):529-530. doi:[10.1038/s41564-020-0690-4](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0690-4)
2. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al; Sheffield COVID-19 Genomics Group. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell.* 2020;182(4):812-827.e19. doi:[10.1016/j.cell.2020.06.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043)
3. Volz E, Hill V, McCrone JT, et al; COG-UK Consortium. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell.* 2020;S0092867420315373.
4. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature.* Published online December 23, 2020. doi:[10.1038/s41586-020-2895-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3)
5. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science.* 2020;370(6523): 1464-1468. doi:[10.1126/science.abe8499](https://doi.org/10.1126/science.abe8499)
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. Posted November 12, 2020. Accessed January 3, 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRASARS-CoV-2-in-mink-12-nov-2020.pdf>

7. Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*. 2020;eabe5901. doi:[10.1126/science.abe5901](https://doi.org/10.1126/science.abe5901)
8. Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al; COVID-19 Genomics Consortium UK. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. *Virological.org*. Posted December 16, 2020. Accessed January 3, 2021. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>
9. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *CMMID*. Preprint published online December 23, 2020. Updated December 31, 2020. doi:[10.1101/2020.12.24.20248822](https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822)
10. Weissman D, Alameh M-G, de Silva T, et al. D614G spike mutation increases SARS CoV-2 susceptibility to neutralization. *Cell Host Microbe*. 2020;S193131282030634X.