

## La variante de rápida propagación del virus del Reino Unido genera alarmas

Los científicos luchan por comprender mejor los efectos de una serie de mutaciones preocupantes

Por Kai Kupferschmidt

Revista Science, DOI: [10.1126/science.371.6524.9](https://doi.org/10.1126/science.371.6524.9), 1 de enero, 2020



Los camiones que se dirigen a Francia hacen cola en el sureste de Inglaterra el 21 de diciembre de 2020 después de que se cerrara la frontera en un intento por detener la propagación de una nueva variante del SARS-CoV-2.

El 8 de diciembre de 2020, un pequeño grupo de científicos en el Reino Unido se conectó para la videoconferencia regular de los martes sobre la difusión del coronavirus pandémico. La discusión se centró en Kent, un condado en el sureste de Inglaterra que estaba viendo un aumento de la transmisión de SARS-CoV-2, incluso cuando el resto del país estaba logrando frenar la propagación. Como las investigaciones no encontraron causas obvias, sin un gran brote en lugares de trabajo o cambios en el comportamiento de las personas, se pidió a varios investigadores que examinaran los genomas virales de la región.

El árbol genealógico genético que presentaron mostró que algo inusual estaba sucediendo, dijo uno de los asistentes, el genetista microbiano Nick Loman de la Universidad de Birmingham. No solo la mitad de los casos en Kent eran causados por una variante específica del SARS-CoV-2, sino que su rama literalmente sobresalía del resto de los datos conocidos. "No he visto una parte del árbol que luciera así antes", dijo Loman. Y cuando los científicos compararon qué tan rápido esta variante,

denominada B.1.1.7, y otras fueron difundiendo, hicieron un descubrimiento sorprendente: El virus parecía haberse vuelto más hábil en la transmisión entre personas.

El descubrimiento del linaje viral, junto con uno igualmente preocupante en Sudáfrica, tuvo un impacto masivo. El 19 de diciembre el primer ministro del Reino Unido, Boris Johnson anunció que Londres y el sureste Inglaterra estarían sometidos a unas mayores restricciones de COVID-19 para contener la variante, que Johnson dijo que puede ser un 70% más transmisible. Aunque todavía no hay pruebas de que la cepa sea más mortal, muchos países cerraron sus fronteras a los viajeros del Reino Unido mientras reflexionaban sobre cómo lidiar con la posible nueva amenaza. Varios anunciaron que ellos también tenían la variante entre sus poblaciones.

Como este número de Science llegó a prensa el 23 de diciembre, los científicos todavía estábamos luchando por entender si la variante realmente se propaga más rápido y, de ser así, cómo. Pero su surgimiento había llevado a casa la noción de que la evolución viral, que hasta ahora ha tenido poco impacto en la trayectoria de la pandemia del COVID-19, todavía podría dar lugar a sorpresas desagradables, justo que las primeras vacunas efectivas estaban siendo lanzadas. También plantea la cuestión de si esas vacunas pueden necesitar una actualización periódica para detener a un virus cambiante.

El linaje del Reino Unido de SARS-CoV-2 aparentemente ha adquirido 17 mutaciones que conducen a los cambios de aminoácidos en sus proteínas, todos al mismo tiempo, una hazaña nunca antes vista en el coronavirus. Crucialmente, ocho de ellos fueron en el gen que codifica la proteína S, una proteína en la superficie viral que utiliza el patógeno para entrar a las células humanas. "Ahora hay un frenético impulso para intentar caracterizar algunos de estas mutaciones en el laboratorio ", dice Andrew Rambaut, biólogo evolutivo molecular de la Universidad de Edimburgo.

Tres ya se destacan como preocupantes. Una mutación, llamada N501Y, ha sido previamente demostrado que aumenta la fuerza con la que se une la proteína S al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, su principal punto de entrada a las células humanas. Científicos en Sudáfrica fueron los primeros en detectar la importancia de la cepa N501Y: lo notaron varias semanas antes en un linaje que estaba surgiendo en el Provincias del Cabo Oriental, del Cabo Occidental y KwaZulu-Natal. "Descubrimos que este linaje parece diseminarse mucho más rápido ", dice Tulio de Oliveira, virólogo de la Universidad de KwaZulu-Natal, y cuyo trabajo alertó a los científicos del Reino Unido sobre la mutación.

Eso es preocupante, dice el biólogo evolutivo Jesse Bloom del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson: "Siempre que vea que la misma mutación se selecciona independientemente varias veces, aumenta el peso de la evidencia de que esa mutación sea probablemente beneficiosa de alguna manera para el virus ".

La segunda mutación notable de B.1.1.7, una delección llamada 69-70del, conduce a la pérdida de dos aminoácidos en la proteína de pico. También había aparecido antes: se encontró, junto con otra mutación llamada D796H, en el virus de un paciente de COVID-19 en Cambridge, Reino Unido, que recibió plasma de pacientes recuperados como tratamiento, pero finalmente murió. En estudios de laboratorio, la cepa del paciente era menos susceptible al plasma convaleciente de varios donantes que el virus de tipo salvaje, dice Ravindra Gupta, virólogo de la Universidad de Cambridge quien publicó los hallazgos en una pre-impresión a principios de diciembre.

Gupta también diseñó un lentivirus para expresar versiones mutadas de la proteína pico de SARS-CoV-2 y encontró que la eliminación solo hizo el virus dos veces más infeccioso para las células humanas. Una tercera mutación, P681H, es una para mirar también, dice el virólogo Christian Drosten del Hospital Universitario Charité en Berlín, porque cambia el sitio donde la proteína de pico se escinde antes entrar en las células humanas.

Las nuevas cepas de virus son comunes en los brotes y a menudo provocan alarma, pero pocas son en última instancia consecuentes. Así que los científicos del Reino Unido y otros fueron inicialmente cautelosos acerca de concluir que las mutaciones de B.1.1.7 mejoraron al virus en la transmisión de persona a persona. Pero la nueva variante está reemplazando rápidamente a otros virus, dice Müge Çevik, una especialista en enfermedades infecciosas de la Universidad de St. Andrews. Sin embargo, exactamente qué impacto tiene cada mutación es mucho más difícil de evaluar que de detectar o demostrar que van en aumento, dice Seema Lakdawala, bióloga de la Universidad de Pittsburgh.

Los experimentos con animales pueden ayudar a mostrar un efecto, pero tienen limitaciones. Los hámsters ya transmiten el virus SARS-CoV-2 rápidamente, por ejemplo, lo que podría oscurecer cualquier efecto de la nueva variante. Los hurones lo transmiten de manera menos eficiente, para que la diferencia sea más fácil de detectar, dice Lakdawala. "¿Pero eso realmente se traduce a los humanos? Lo dudo." Una respuesta definitiva puede tardar meses, ella predice.

La gran cantidad de mutaciones también generó preocupaciones de que el linaje sudafricano o británico pudiera conducir a una enfermedad más grave o incluso evadir la inmunidad inducida por las vacunas. Hasta ahora hay pocas razones para pensar eso. Considerando que se ha demostrado que algunas mutaciones permiten que el virus evite a los anticuerpos monoclonales, ambas, las vacunas y las infecciones naturales, parecen conducir a una amplia respuesta que se dirige a muchas partes del virus, dice Shane Crotty del Instituto de Inmunología de La Jolla. "Sería un verdadero desafío que un virus escape de eso ". Los virus del sarampión y la polio nunca han aprendido como escapar de las vacunas dirigidas contra ellos, hace notar: "Esos son ejemplos históricos que sugieren que no hay que asustarme".

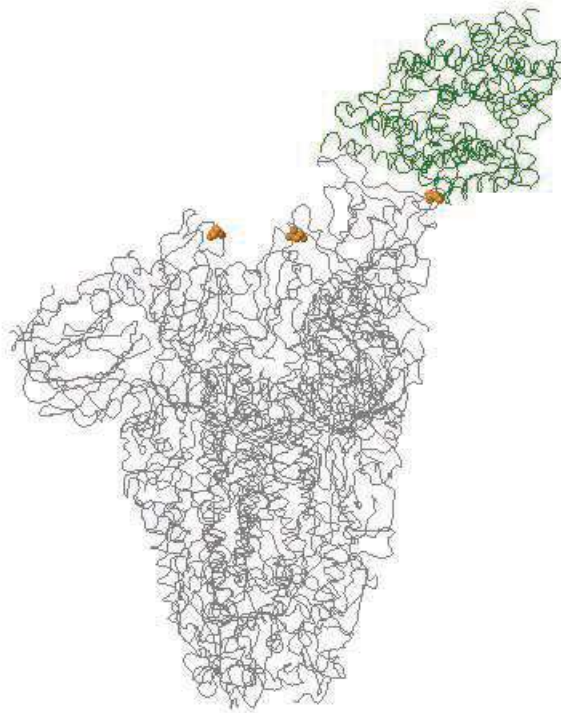
En una conferencia de prensa el 22 de diciembre, el CEO de BioNTech, Ugur Sahin, señaló que la variante del Reino Unido difería en solo nueve o más de 1270 aminoácidos de la proteína de pico codificada por el ARN mensajero en la muy eficaz vacuna COVID-19 que su empresa desarrolló con Pfizer. "Científicamente es muy probable que la respuesta inmune por generada por esta vacuna también puede hacer frente al nuevo virus ", él dijo. Los experimentos que pronto deberían confirmar eso, están en marcha agregó Sahin.

Otra pregunta importante es como acumula el virus una serie de mutaciones de una vez. Hasta ahora, el SARS-CoV-2 normalmente ha adquirido solo una a dos mutaciones por mes. Los científicos creen que la nueva variante puede haber pasado por un gran episodio de rápida evolución en un paciente con una infección crónica, que luego transmitió el virus. "Sabemos que esto es raro, pero puede suceder" dice la epidemióloga Maria Van Kerkhove, de la Organización Mundial de la Salud.

Sébastien Calvignac-Spencer, un virólogo evolutivo del Instituto Robert Koch, dice el nuevo bloqueo por COVID-19 del Reino Unido y los cierres fronterizos de otros países marcan la primera vez que una acción tan drástica se ha tomado en base a la vigilancia genómica en combinación con los datos epidemiológicos. "No tiene precedentes a esta escala", él dice. Pero la cuestión de cómo reaccionar

ante las mutaciones desconcertantes en patógenos va a surgir más a menudo, predice. La mayoría de la gente están felices de estar preparados para un huracán de categoría 4 incluso si las predicciones resultan ser equivocadas, dice Calvignac-Spencer. "Esto es un poco de lo mismo, excepto que tenemos mucha menos experiencia con la vigilancia genómica que la que tenemos con el pronóstico del tiempo".

Para Van Kerkhove, la llegada de B.1.1.7 muestra lo importante que es seguir la evolución viral de cerca. El Reino Unido tiene uno de los sistemas de seguimiento más elaborados en el mundo, dice ella. "Mi preocupación es: ¿cuánto de esto está sucediendo a nivel mundial, donde no tienen capacidad de secuenciación?" Otros países deberían reforzar sus esfuerzos, dice ella. Y todos los países deberían hacer lo que puedan para minimizar la transmisión del SARS-CoV-2 en los meses venideros, añade Van Kerkhove. "A mayor circulación de este virus, más oportunidades tendrá que cambiar", dice. "Estuvimos jugando un juego muy peligroso aquí".



La mutación N501Y afecta a aminoácidos (amarillo) en la proteína de pico, que se une a un receptor humano (verde).

---