

VARIANTES DEL CORONAVIRUS CAUSANTE DE LA COVID-19: ¿UNA HISTORIA SIN FIN?

Flor H. Pujol

Laboratorio de Virología Molecular, CMBC, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela

La pandemia de COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, ha provocado una revolución científica desde todo punto de vista. El ejemplo más emblemático es la acelerada y exitosa producción de varias vacunas efectivas contra esta enfermedad (1). Otro ejemplo lo constituye el extraordinario número de secuencias de genomas de este virus obtenidas mundialmente en menos de año y medio de su descubrimiento. Cerca de 1,4 millones de secuencias de coronavirus han sido depositadas en la base de datos de GISAID (<https://www.gisaid.org/>); a manera de comparación, el número de secuencias disponibles en el banco de genes GenBank, del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus que tiene casi 40 años de descubierto, no llega al millón (cerca de 950.000 secuencias).

Esta extensa vigilancia genómica, promovida igualmente por la OMS, aunque ha sido geográficamente desigual, ha permitido no

solo clasificar este virus en distintos linajes (2), sino identificar variantes virales, clasificadas por la OMS en variantes de interés o preocupación (Figura 1). La OMS define una variante como Variantes de Interés (Variant of Interest en inglés, VOI), cuando se sospecha que las mutaciones que presentan esas variantes podrían tener un efecto en la infección por estos virus, en la epidemiología, la antigenicidad, la virulencia o en cambios que impacten el éxito de su identificación por métodos diagnósticos, de su control a través de vacunación, tratamiento o cualquier otra medida de control de esta enfermedad. Cuando alguno de estos elementos se confirma, la variante se denomina Variante de Preocupación (Variant of Concern en inglés, VOC) (3).

La VOC descrita en Inglaterra pertenece al linaje B.1.1.7 (1). El genoma de esta variante posee 17 mutaciones características, 8 de las cuales en la proteína de la espiga (S). Es de

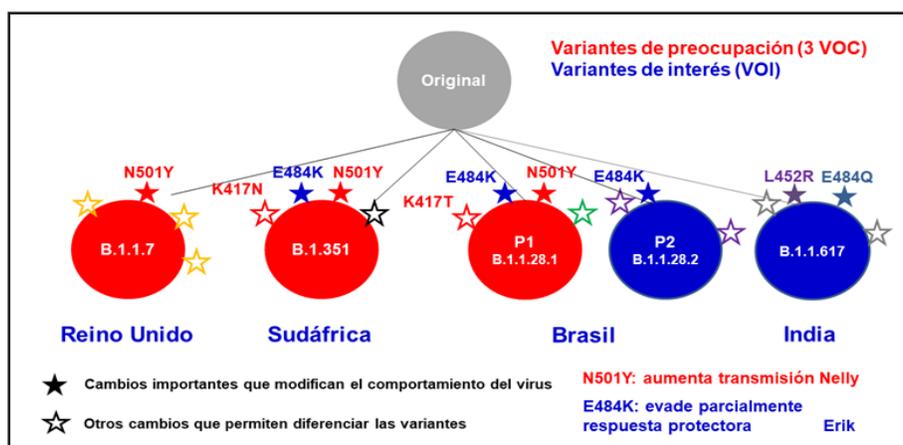


Figura 1. Algunas variantes del SARS-CoV-2

particular relevancia la mutación N501Y, que está localizada en la región de unión al receptor (Receptor Binding Domain, o RBD). Esta mutación le confiere a estos virus una mayor afinidad a su receptor y se ha demostrado que por ende estos virus son alrededor de 70% más transmisibles que los virus que no poseen esta mutación. Ciertos estudios apuntan a que la infección por esta variante está asociada a una mayor mortalidad en casos moderados de COVID-19 (4).

La VOC B.1.351, que emergió y circula mayormente en Sudáfrica. Entre las mutaciones que la caracterizan, se encuentran la K417N, la E484K y de nuevo la N501Y. Se ha mostrado igualmente para ella que está asociada a un incremento en su capacidad de transmisión. Adicionalmente, la presencia de la mutación E484K está asociada a una reducción de la eficacia de algunas de las vacunas disponibles en la actualidad, así como de los anticuerpos protectores producidos por una infección natural por un virus que no la posea (5).

Varias variantes han sido identificadas en Brasil, entre las cuales una VOC, la B.1.1.28.1, también conocidas como P1. La B.1.1.28.1 posee, como la variante B.1.351, las mutaciones E484K y N501Y, y se diferencia de la variante que circulan en Sud Africa por la mutación K417T. También es frecuente en Brasil una VOI, la B.1.1.28.2, que de estas mutaciones claves solo posee la E484K (Figura 1). La B.1.1.28.1 llamó la atención ya que se encontró en un caso de reinfección, lo cual concuerda con lo descrito anteriormente sobre la característica de la mutación E484K, de conferir cierto grado de resistencia a los anticuerpos preexistentes producidos por una primera infección (6).

Las 3 VOCs se han identificado circulando en las Américas, siendo la VOC B.1.351 la que se ha encontrado en un menor número de países y la B.1.1.7 la que se ha identificado en prácticamente todos los países, exceptuando Colombia, Guyana, Paraguay y Venezuela (3). Para el 14 de Abril, la mitad de los países de las Américas habían reportado la circulación de la VOV B.1.1.28.1. En Venezuela, se ha comprobado la introducción de esta VOC y su rápida diseminación en el país (3,7).

Por el momento, son solo 3 la VOCs reconocidas por la OMS. Sin embargo, una VOI

que emergió en la India está causando gran preocupación. Esta variante, la B.1.1617, contiene dos mutaciones claves, L452R y la E484Q, además de otras como la P681R. La mutación L452R podría conferir una mayor transmisibilidad a estos virus y la E484Q estaría implicada en evasión a la respuesta protectora, como su homóloga E484K (Figura 1) (8).

La evidencia emergente es que la efectividad de las vacunas actuales se ve parcialmente comprometida en las regiones donde circulan las VOCs, particularmente aquellas que contienen la mutación E484K (9). Se piensa que las vacunas siguen protegiendo, sin embargo, contra la evolución a la enfermedad grave. Esto implicará probablemente un resfuerzo vacunal con nuevas versiones vacunales que incorporen las mutaciones claves de las VOCs. Existe sin embargo gran esperanza, ya que la infección natural por la VOCs B.1.351 (que emergió en Sud Africa) parece inducir una inmunidad protectora contra todos los tipos virales conocidos, contra ella misma pero también contra los virus no mutados (10). Esto significaría que una versión vacunal basada en esta variante permitiría una amplia protección contra todos los tipos virales, ayudando así finalmente a controlar la pandemia. Varias compañías se encuentran trabajando ya en este tipo de versiones vacunales (11).

En conclusión, la extraordinaria diseminación de este virus en el mundo y las mutaciones que ha ido adquiriendo en este año y medio desde su surgimiento, ha ocasionado la emergencia de miles de variantes virales, de las cuales por los momentos 3 de preocupación, que parecen poner en jaque el éxito de la vacunación mundial. La solución a esta situación, aunque luzca paradójica, es acelerar la vacunación globalmente, particularmente en países como Venezuela donde la cobertura por los momentos es prácticamente nula, para cortar las cadenas de transmisión y frenar la diseminación de estas y de nuevas variantes. Luce probable y está ya en estudio, el desarrollo de nuevas fórmulas vacunales que incorporan las variaciones de estas variantes y de esta manera se podrá quizá alcanzar una inmunidad global y así el final de esta pandemia.

REFERENCIAS

1. Pujol FH, Esparza J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. (2021) Bol Acad Ciencias Fís Matemát Natur. En prensa.
2. Rambaut, A., Holmes, E.C., O'Toole, Á. et al. Una propuesta dinámica de nomenclatura para linajes SARS-CoV-2 para ayudar a la epidemiología genómica. Nat Microbiol 5, 1403–1407 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>.
3. PAHO Epidemiological Update. Coronavirus disease (COVID-19). 14 Abril 2021. Pan American Health Organization (2021). <http://www.paho.org>.
4. Davies, N.G., Jarvis, C.I., Grupo de Trabajo CMMID COVID-19. et al. Aumento de la mortalidad en casos probados por la comunidad de linaje SARS-CoV-2 B.1.1.7. Naturaleza (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1>
5. Zhou D, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. Cell. So092-8674(21)00226-9 (2021). doi: [0.1016/j.cell.2021.02.037](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037). 1–14.
6. Faria N et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Science. eabh2644. (2021). doi: [10.1126/science.abh2644](https://doi.org/10.1126/science.abh2644).
7. Pujol FH (2021) COVID-19 Vacunas vs. variantes ¿quién va ganando? https://www.youtube.com/watch?v=5KGiA_LCEX8&t=1571s.
8. Hackethal V. India's COVID-19 Variant: What We Know So Far. (2021) <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/92345>.
9. Gupta RK. ¿Afectarán las variantes de preocupación sars-cov-2 a la promesa de vacunas? Immunol Nat Rev. 2021 Abr 29:1–2. doi: [10.1038/s41577-021-00556-5](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00556-5). Epub antes de la impresión. PMID: 33927376; PMCID: PMC8082481.
10. Moyo-Gwete T, et al. (2021) Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses Elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351). N Engl J Med. 2021 Apr 7:NEJMc2104192. doi: [10.1056/NEJMc2104192](https://doi.org/10.1056/NEJMc2104192). Epub ahead of print. PMID: 33826816; PMCID: PMC8063886.
11. Wu K, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. medRxiv. (2021) doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256716>