

Las nuevas variantes del SARS-CoV-2: mutaciones, infectividad y evasión inmune

Fuente: Post publicado en el Blog *Golpedefecto* <https://golpedefecto.blogspot.com/>

Enlace al post: <http://bit.ly/3pUYxeH>

Esta es la versión larga del tema. Aquellos que deseen una visión menos técnica pueden acceder pinchando [aquí](#).

La COVID-19 se ha producido como resultado de una zoonosis a partir de un reservorio animal desconocido implicando modificaciones genéticas en el virus para adaptar su capacidad de infectividad a los humanos. Entrando dentro de lo muy razonable que esta fase de adaptación no haya acabado, siendo previsible la aparición de nuevas mutaciones en el SARS-CoV-2 que le permitan una mayor adaptación al huésped y lo hagan más transmisible, proceso por otra parte favorecido por la elevada tasa de mutación que presentan los virus RNA.

Y en este sentido, recientemente se han aislado dos variantes del SARS-CoV-2, una en Reino Unido y otra en Sudáfrica, caracterizadas por haber sufrido una serie de mutaciones. Un proceso que es habitual en los virus, y en mayor medida en los virus RNA, que se caracterizan por su capacidad de mutación, favoreciendo la selección natural [variantes más transmisibles y menos mortales](#), haciendo al virus más contagioso al mismo tiempo que facilitan que estas nuevas variantes se conviertan en [dominantes](#), pero no más patogénicas, [medido este parámetro](#) ya sea por los días de hospitalización, letalidad o capacidad de reinfección.

Sin embargo, a pesar de no presentar mayor patogenicidad, estas variantes, al ser más transmisibles, podrían generar problemas de capacidad del sistema sanitario. Dado que aunque estas variantes se han encontrado inicialmente geográficamente restringidas, lo más probable es que se distribuyan globalmente antes o después, consiguiendo las medidas de restricción a la movilidad únicamente comprar algo de tiempo,

De hecho, las restricciones a la movilidad, las define [The Economist](#) como inútiles, indicando muy gráficamente que "simplemente se ha cerrado la puerta del establo después de que el caballo ha salido desbocado". Y de hecho, a 30 de diciembre, el virus ya se había detectado en [31 países/territorios/áreas](#) de cinco de las seis regiones establecidas por la OMS, pudiendo incluso estar más distribuido ante la ausencia de realización de test específicos para la nueva variante.

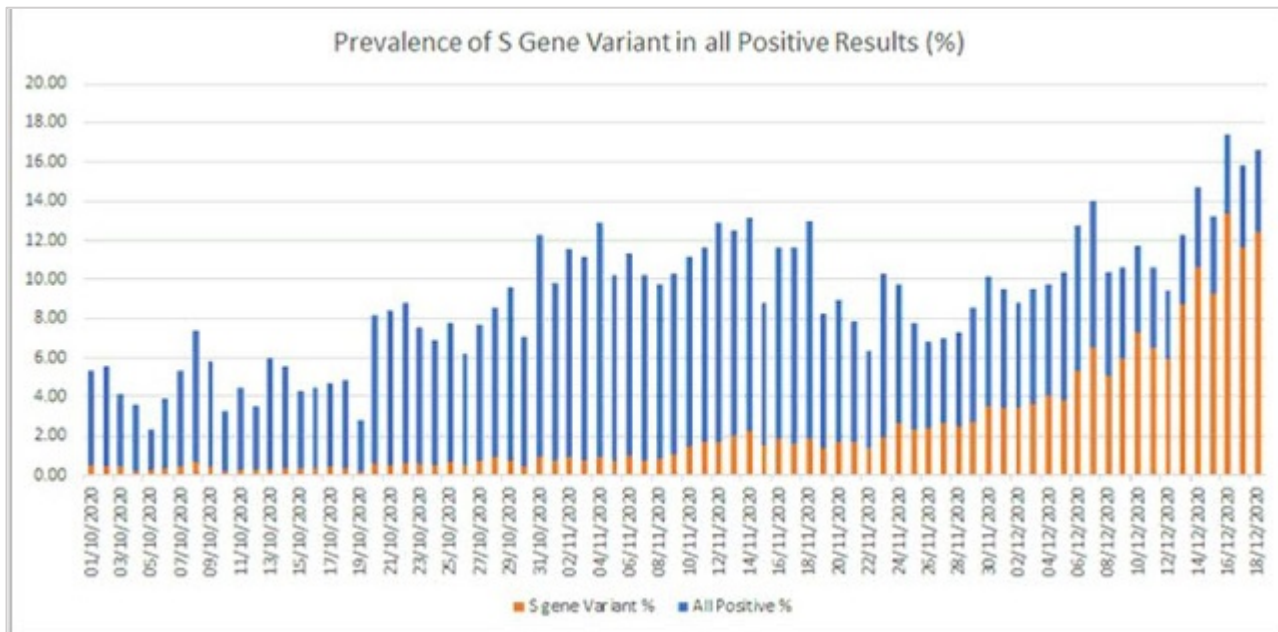
Por tanto, aunque hasta el momento solo se han detectado casos en algunos países, puede ser que el virus ya se encuentre ampliamente distribuido por otros países sin haberse detectado, ya que [la secuenciación de los casos positivos](#) es mucho menor que en Reino Unido.

Pero si bien lo anterior es cierto, también podría plantearse la cuestión de que la nueva variante no fuese detectada por pcr al variar su secuencia genética dando lugar a unos datos de incidencia inferiores a los reales. Sin embargo, esto parece que no sucede, ya que si bien alguna mutación (del 69-70) podría dar lugar a falsos negativos, la detección por [la mayoría de ensayos pcr](#) se realiza sobre distintas secuencias del genoma viral.

Sin embargo, no todo son malas noticias, ya que la nueva variante es improbable que reinfecte a los que ya han padecido la enfermedad, o que haga que la vacuna se vuelva inefectiva. Cuando además, las [vacunas RNA](#) pueden ser [rediseñadas en pocas semanas](#) para hacerlas específicas a la nueva variante.

La nueva variante inglesa, se ha denominado inicialmente VUI-202012/01 (de Variant Under Investigation) y más recientemente [VOC 20201201](#) (haciendo referencia a Variant of Concern, año, mes y número de variante) y también b.1.1.7.

La primera muestra de b.1.1.7 era recogida el 20 de septiembre en el sureste de Londres, la segunda al día siguiente, y posteriormente, suponiendo ya a principios de noviembre el 28% de



las nuevas infecciones, y en la primera semana de diciembre el 62%, siendo probable que ahora constituya [del orden del 90%](#) de las nuevas infecciones (figura siguiente).

Figura.- WEF: [This is what we know about the new COVID19 variant according to an expert](#)

Aunque discernir la causa de la mayor expansión del virus puede presentar su complejidad, ya que si bien es probable que puede ser resultado de las nuevas mutaciones, también podría ser debida a su localización en un área de elevada transmisión como por ejemplo en relación a determinadas actividades humanas.

La variante inglesa se ha descrito que es del orden del 67-75% más transmisible, y que incrementa el número reproductivo [RO en 0,4](#). Mientras que la variante descubierta en Sud África 501.v2, denominada así por presentar la mutación N501Y, mutación que también se encuentra en la variante inglesa, llegaba a constituir el 90% de las infecciones en la provincia de Cabo Occidental. Siendo de particular interés el hecho de que el análisis filogenético realizado determina que se trata de [diferentes variantes](#), cuando además varias de las mutaciones encontradas en la variante inglesa ya [habían sido detectadas](#) antes de su aparición y temprano en la pandemia, de tal forma que al tratarse de sucesos independientes, constituye un ejemplo de cómo el virus se adapta de forma un tanto homogénea al huésped.

La variante inglesa ha acumulado 23 mutaciones, de las cuales seis son silenciosas (no modifican la estructura de la proteína) y por tanto no cambian el fenotipo, mientras que las otras mutaciones favorecen la infectividad y el escape inmune.

Siendo quizá la principal evidencia de que la nueva variante es más contagiosa que las personas infectadas muestran mayor carga viral, habiéndose demostrado en un [estudio inglés sobre 30.000 pacientes](#) y sus contactos cercanos que la probabilidad de infectar a otras personas se encuentra relacionada a la carga viral; habiéndose corroborado este hallazgo en un estudio similar en la

variante Sudafricana. En cualquier caso, estas nuevas variantes hacen plantearse nuevas cuestiones. Entre ellas, el porqué de su eficacia y como han surgido.

La nueva variante inglesa presenta 17 mutaciones con respecto a la cepa original (tabla siguiente) , concentrándose casi la mitad en el gen que codifica por la proteína Spike, la proteína de superficie a través de la cual el virus interacciona con el receptor celular ACE2.

Mutaciones no sinónimas y deleciones detectadas en la variante inglesa b.1.1.7: [Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations](#)

<u>gene</u>	<u>nucleotide</u>	<u>amino acid</u>
ORF1ab	C3267T	T1001I
	C5388A	A1708D
	T6954C	I2230T
	11288-11296 deletion	SGF 3675-3677 deletion
spike	21765-21770 deletion	HV 69-70 deletion
	21991-21993 deletion	Y144 deletion
	A23063T	N501Y
	C23271A	A570D
	C23604A	P681H
	C23709T	T716I
	T24506G	S982A
	G24914C	D1118H
Orf8	C27972T	Q27stop
	G28048T	R52I
	A28111G	Y73C
N	28280 GAT->CTA	D3L
	C28977T	S235F

Entre estas mutaciones cabe destacar tres: N501Y, del 69-70, y P681H.

N501Y se encuentra en la región por la que Spike se une a ACE2, denominada Receptor Binding Domain (RBD) y que comprende los aminoácidos 319-541, siendo uno de los seis puntos clave por los que Spike interacciona con ACE2, de tal forma que esta mutación [incrementa la afinidad por el receptor](#).

La delección de dos aminoácidos en las posiciones 69-70, que se encuentra en el extremo N terminal de la proteína, se ha asociado a [escape inmune](#), también se había observado en el virus encontrado en [visones en Dinamarca](#).

Y la importancia de la mutación P681H radica en que se encuentra muy próximo a la zona que separa las [subunidades S1 y S2 de Spike](#) (aa 685-686) en una zona reconocida por la proteasa furina (aa 681-688), relacionada con la [capacidad del virus de entrar en la célula huésped](#) y por tanto con su capacidad infectiva.

Y en lo que se refiere a la variante Sudafricana, presenta, a diferencia de la b.1.1.7, solo [tres mutaciones](#), una de ellas común a la británica, la N501Y, y otras dos diferentes: K417N y E484K.

En cualquier caso, ha sorprendido el elevado número de mutaciones observado en la variante británica, habiéndose observado 17 mutaciones ([8 de ellas en la proteína Spike](#)). Especulándose que es resultado de un proceso evolutivo que ha tenido su origen en un solo individuo. Ya que se ha observado que algunos pacientes, debido a situaciones de inmunodepresión, desarrollan COVID-19 crónica, y no pueden aclarar la infección, generando las nuevas variantes.

El fundamento de esta teoría reside en que el paciente, al encontrarse inmunodeprimido, no genera una respuesta inmune y por tanto reduce la presión sobre el virus permitiendo la generación de múltiples mutaciones. Y como el tratamiento de estos pacientes incluye a menudo sueroterapia con sueros de pacientes recuperados, estos sueros presentan anticuerpos frente a las variantes originales, facilitando el escape de las nuevas variantes.

Indudablemente, la presencia de estas nuevas variantes ha hecho surgir la cuestión de si las vacunas desarrolladas nos protegerán contra las nuevas variantes. Sería extremadamente raro que no lo hicieran, ya que las vacunas generan una respuesta inmune frente a múltiples epítomos o determinantes antigénicos. Por lo que aunque parte de la respuesta inmune no sea efectiva como resultado de las mutaciones, gran parte de la respuesta inmune si lo sería.

Este hecho, sin embargo, no permite excluir que a largo plazo, y si el virus sigue evolucionando y generando nuevas combinaciones de mutaciones, que esquite la respuesta inmune generada por las vacunas y que haya que adaptar estas. Proceso que por otra parte puede realizarse rápidamente en el caso de vacunas de RNA.

Como se ha podido apreciar hasta ahora, el surgimiento de las nuevas variantes tiene su origen en la modificación del genoma viral, que puede producirse de distintas formas.

Que el virus mute es lo normal y forma parte de su evolución natural. En mayor medida en los virus RNA, que presentan una tasa de mutación del orden de [100 veces superior](#) a los virus DNA, siendo estas mutaciones producidas principalmente por errores en el proceso de replicación de su genoma. Pero en este sentido, el SARS-CoV-2 es una excepción, presentando una tasa de mutación media de [3 x 10⁻⁴ por base y año](#), menor que otros virus RNA debido a una [actividad de corrección](#) (proofreading) de la RNA polimerasa RNA dependiente, actividades correspondientes respectivamente a las proteínas no estructurales virales como [NSP14 y NSP12](#).

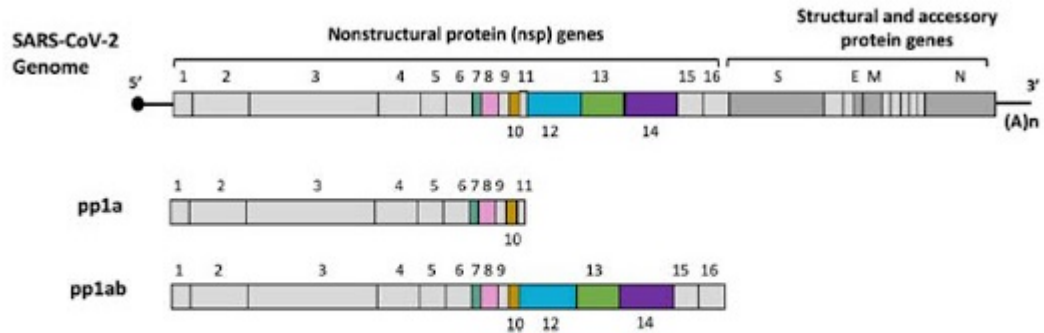


Figure 1. Single-Stranded RNA Genome of SARS-CoV-2
Two-thirds of the genome encodes two large polyproteins, pp1a and pp1ab, that are cleaved into 16 non-structural proteins. The last one-third of the genome encodes structural and accessory proteins. This figure was created with BioRender.

Figura.- Cell: [Coronavirus RNA proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting](#)

Pero la variabilidad genética también se podría generar por otros procesos, como por recombinación o deleción. [No se han observado procesos de recombinación](#) en el caso del SARS-CoV-2, pero si de [deleción en ciertos puntos calientes](#) (hot spots), ya que la actividad de proofreading no corrige las deleciones. Entre estas se encontrarían varias regiones de la proteína S, incluyendo la correspondiente a la deleción del 69-71, habiéndose relacionado estas deleciones con situaciones de escape inmune.

Y [para que el virus evolucione](#) desde una zoonosis y se convierta en endémico es necesario que se adapte al huésped y evada la respuesta inmune de infecciones previas pudiendo constituir las deleciones una vía de escape inmune. Y en este sentido, ya se han identificado cuatro regiones con deleciones recurrentes en el gen que codifica por la proteína S que codifican por determinantes antigénicos en pacientes crónicos con mayor susceptibilidad de sufrir deleciones.

Y un tercer modo de generar variabilidad sería a través de la [edición de RNA](#) dirigido por el sistema inmune del huésped, siendo este último mecanismo el responsable de aproximadamente el [65%](#) de las mutaciones observadas en el SARS-CoV-2

El sistema de edición de RNA consiste en dos complejos, APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) y ADAR (adenosine deaminases acting on RNA). Ambos con actividad deaminasa, provocando APOBEC la [hipermutación de C>T](#), actuando tanto sobre ssDNA como ssRNA (cadenas sencillas de DNA/RNA), constituyendo curiosamente un potente mecanismo antiviral del huésped frente al SARS-CoV-2, debido a que los codones de terminación (que señalizan la finalización de síntesis de proteína) son TAA, TAG y TGA, provocando este tipo de mutaciones la [aparición de estos codones de terminación](#) y por tanto el bloqueo de la síntesis de proteína viral.

Mientras que [ADAR](#) actúa sobre dsRNA (doble cadena de RNA) desaminando adenina a inosina (A>I), aunque también puede actuar indirectamente editando los transcritos de la célula huésped modulando la respuesta celular.

En cualquier caso, es importante recordar que la mayoría de las mutaciones no presentan ningún impacto sobre el ["fitness viral"](#), es decir, la capacidad del virus para sobrevivir y reproducirse.

Sin embargo, esporádicamente, una o la combinación de varias mutaciones puede, por selección natural, ofrecer al virus una ventaja, permitiéndole, en un entorno epidemiológico adecuado, facilitar su transmisión y [aumentar su incidencia en la población huésped](#).

De hecho, parece ser que otras especies estacionales de coronavirus presentan alguna capacidad para [escapar del sistema inmune a lo largo del tiempo](#). De tal forma que si se produce algo semejante en el caso del SARS-CoV-2, no es descartable tener que actualizar las vacunas.

Las vacunas se dirigen especialmente frente a la proteína S de SARS-CoV-2. Presentando esta proteína una homología del 88% con la homóloga de SARS-CoV y ambas interaccionando ambas con ACE2 con gran afinidad. Siendo de destacar además que el 35% de individuos sanos no expuestos a SARS-CoV-2 presentan células CD4 que reconocen a proteína S de SARS-CoV-2, y un 40-60% de individuos células CD4 que reconocen otras proteínas distintas a la S, lo que pone de manifiesto la existencia de reacción cruzada en las células CD4 frente a antígenos de SARS-CoV-2 y de otros coronavirus responsables del [15% de los casos de catarro común](#), que como ya había comentado anteriormente podría contribuir a explicar, al menos parcialmente, el elevado porcentaje de pacientes asintomáticos o con leve sintomatología.

Fuente: Post publicado en el Blog ***Golpedefecto*** <https://golpedefecto.blogspot.com/>

Enlace al post: <http://bit.ly/3pUYxeH>