

**ANLIS  
MALBRÁN**

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS  
E INSTITUTOS DE SALUD "DR. CARLOS G. MALBRÁN"

# Variantes de SARS-CoV-2

Febrero 2021



# 1. ¿Qué son las variantes de SARS-CoV-2 y cuáles son las de mayor interés?

Las variantes son un conjunto o constelación de mutaciones o cambios en el genoma del virus de SARS-CoV-2 que ocurren en forma conjunta o asociada. Las variantes más relevantes o que han generado “preocupación” se denominan “VOC” “variants of concern”.

Se han descrito como “Variantes de Preocupación” VOCs:

**1.1. En el Reino Unido (RU) ha aparecido una nueva variante denominada B.1.1.7**, que presenta 23 mutaciones de las cuales 8 se ubican en la espícula viral. Entre las mutaciones de la espícula viral, se identificaron tres que generan la mayor preocupación:

-**La mutación N501Y** que se ubica en la zona de contacto clave para la unión con el receptor ACE2 humano. Este receptor es la puerta de entrada del virus las células humanas. Se asume que esta mutación presente en la variante de UK, le otorga mayor afinidad o aidez para unirse a las células humanas y sería la responsable de que esta **variante tenga un 70 % más de transmisibilidad. Se ha evaluado si esta mutación le permite al virus escapar de la respuesta de anticuerpos neutralizantes.**

## Efectividad de la vacuna frente a variante RU

Estudios muy recientes, realizados por la Escuela de Medicina de Mount Sinai de New York, con los cuales ANLIS Malbrán tiene una colaboración estratégica, han demostrado que esta mutación presente en la variante del Reino Unido es sensible a la respuesta mediada por anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos están presentes tanto en el plasma de individuos convalecientes de la enfermedad como en el suero de individuos vacunados. Este hallazgo es muy tranquilizador en relación a que las vacunas actualmente desarrolladas son efectivas para proteger frente a la variante de Reino Unido.

-**La delección 69-70**, mutación que inicialmente se pensó que podía condicionar que esta variante pudiera escapar a la respuesta inmune mediada a través de anticuerpos neutralizantes. **Se ha evaluado si esta mutación le permite al virus escapar de la respuesta de anticuerpos neutralizantes.** Estudios muy recientes, realizados por la Escuela de Medicina de Mount Sinai de New York (la semana pasada), con los cuales ANLIS Malbrán tiene una colaboración estratégica, han demostrado que esta mutación

presente en la variante del Reino Unido es sensible a los anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos están presentes tanto en el plasma de individuos convalecientes de la enfermedad como en el suero de individuos vacunados. Este hallazgo es muy tranquilizador en relación a que las vacunas actualmente desarrolladas son efectivas para proteger frente a la variante de Reino Unido.

-La mutación **P681H** que se encuentra adyacente al sitio de clivaje de la furina, que es conocido por su importancia biológica. La ubicación de esta mutación en la espícula viral, le conferiría mayor capacidad de ingreso al virus a las células del árbol respiratorio. Esta mutación también **permitiría explicar su incremento de un 70 % en la transmisibilidad.**

Esta variante **se detectó por primera vez en septiembre del 2020** y ahora registra una alta prevalencia en 60 países (6 meses luego de su identificación). Esto puede explicarse por el alto incremento en su transmisibilidad. Desde su surgimiento en Septiembre hasta su comunicación el 14 de diciembre, se realizaron estudios tendientes a evaluar si el incremento de casos se debía a la falta de una adecuada adherencia a las pautas de conducta social o un incremento de la transmisibilidad condicionado por la misma. Ahora se sabe que han ocurrido ambos fenómenos.

### **¿Cómo pudieron generarse las mutaciones que constituyen la variante del Reino Unido?**

Los virus a ARN como el SARS-CoV-2 suelen sufrir mutaciones muy frecuentemente. Esto ocurre como parte de dos mecanismos:

- a) La evolución propia y natural del virus, en este caso las mutaciones que ocurren pueden incluso perjudicar la replicación del virus y favorecer su eliminación.
- b) La presión selectiva para que aquellos cambios o mutaciones que ocurran puedan incrementar la propagación o “fitness viral”. Esto es lo que ocurrió con las mutaciones incluidas en la variante de Reino Unido, que le han dado una mayor transmisibilidad.

La variante de Reino Unido se diferencia en 23 mutaciones de la cepa original Wuhan, lo cual es mucho mayor que las estimaciones actuales del reloj molecular del virus de alrededor de dos mutaciones por genoma por mes.

El número inusualmente alto de mutaciones de la proteína de la espícula y otras propiedades genómicas de la variante indican que la variante no ha sido resultado de la acumulación gradual de mutaciones en el Reino Unido.

Una posible explicación del surgimiento de la variante es una infección prolongada por SARS-CoV-2 en un único paciente, con inmunocompetencia reducida, similar a lo que se ha descrito previamente. Tal infección prolongada puede llevar a una acumulación de mutaciones inmunes de escape en una tasa elevada.

### **¿La variante de Reino Unido condiciona mayor mortalidad?**

Si bien el Primer Ministro Boris Johnson planteó la posibilidad de que la variante de Reino Unido presente una mayor letalidad, la realidad es que no existe evidencia científica aún disponible para tal afirmación.

Es lógico y esperable que el incremento en el número de casos producido por la variante de UK por su mayor transmisibilidad, condicione indefectiblemente un incremento en el número de muertes.



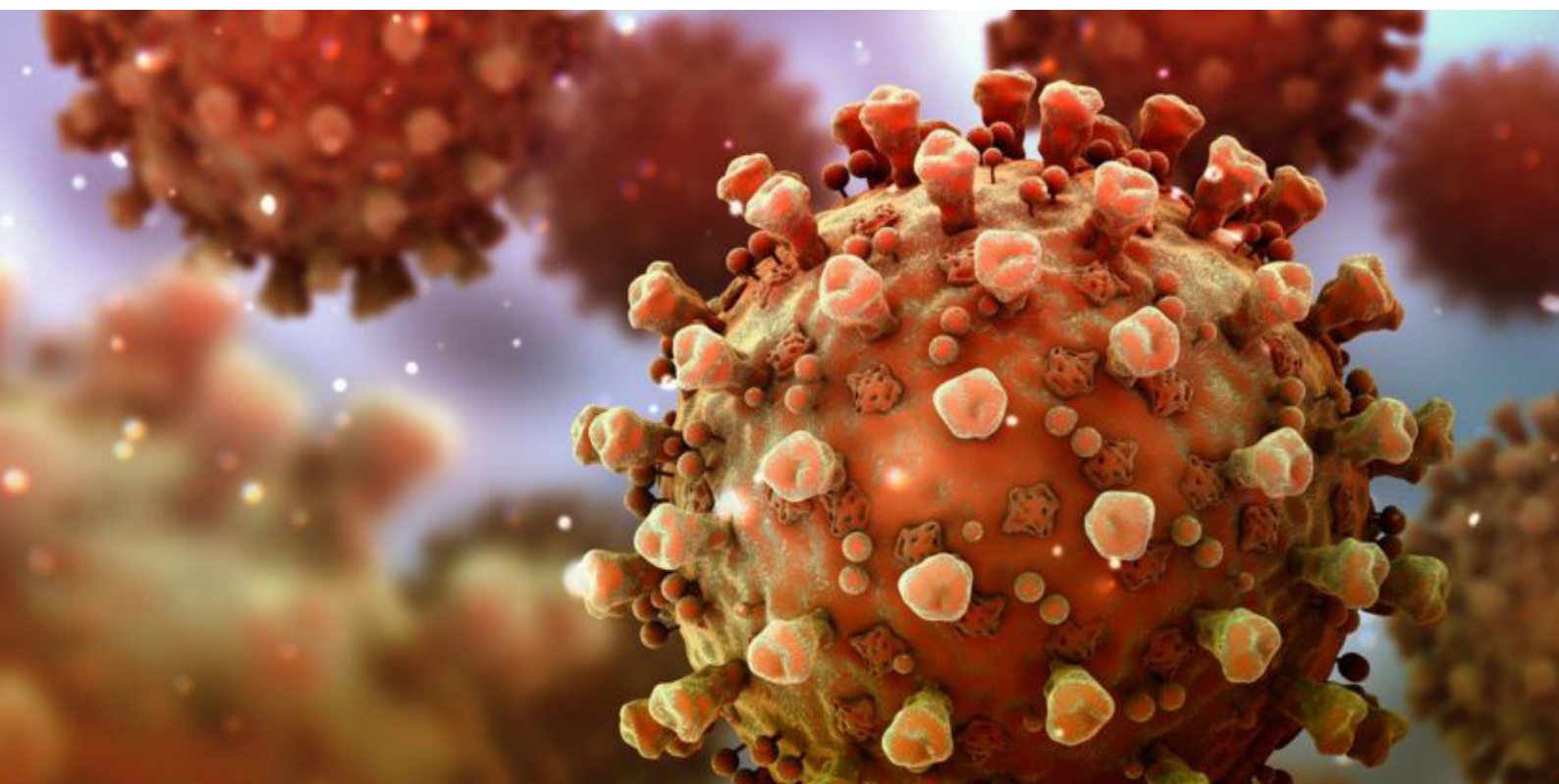
Es importante remarcar que tanto los grupos de investigación de Public Health England, Imperial College London, Universidad de Exeter y el grupo de científicos del “New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (Nervtag) han trabajado intensamente para determinar si la variante de UK es más letal y la evidencia obtenida NO permite confirmarlo. Estos conceptos acerca de la imposibilidad de confirmar que la cepa es más letal, han sido también ratificados por Patrick Vallance, asesor científico en Salud del Primer Ministro Británico.

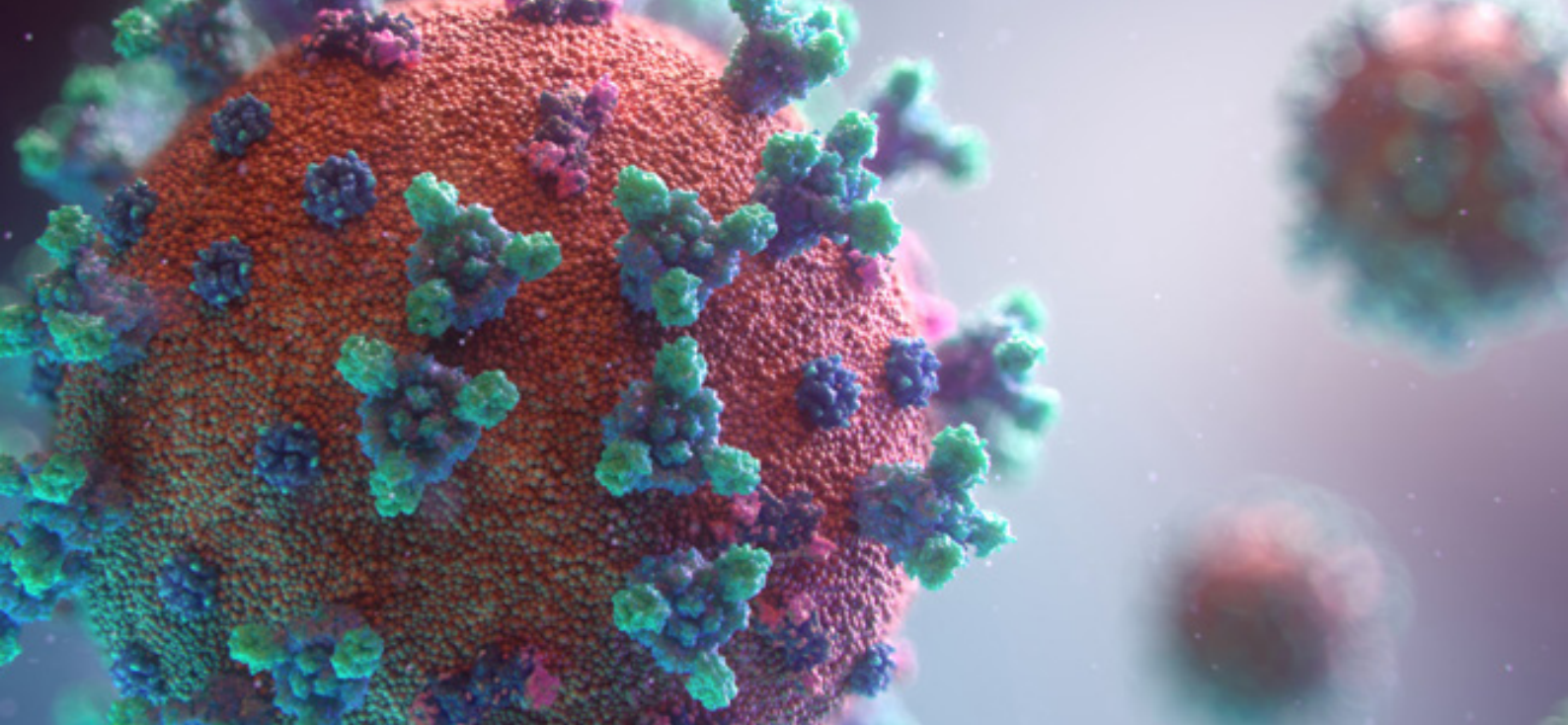
También es importante mencionar que el incremento mencionado por Boris Johnson en la mortalidad producida por la nueva variante, se remitió a la evaluación de casos positivos para SARS-CoV-2 en general. Cuando dicho análisis se realiza comparando la mortalidad de pacientes con COVID hospitalizados con y sin la variante de UK, dicha diferencia en la mortalidad NO se observa.

### **¿Son eficaces las vacunas desarrolladas para SARS-Cov-2 frente a la aparición de variantes?**

Es importante remarcar que tanto el CEO de BionTech Dr. Ugur Sahin , como el de Moderna y el Director del Fondo Ruso de Inversión Directa Kiril Dmitriev, han confirmado que los modelados estadísticos y ensayos destinados a determinar como sería la conformación espacial que la espícula con las mutaciones podría adoptar, han confirmado que las vacunas actualmente desarrolladas son efectivas para neutralizar la variante de Reino Unido.

Es dable destacar además, que el 8 de febrero se ha realizado la publicación en la revista Nature Medicine de un estudio realizado por Pfizer y la University of Texas, Medical Branch of Galveston, que ha probado que dicha vacuna es efectiva para todas aquellas variantes que contengan la mutación N501Y. Dicha mutación esta presente en la variante del Reino Unido (B.1.1.7) como así también en la variante de Sudáfrica (variante 501.V2) y en la variante de Brazil identificada en turistas japoneses (B.1.1.248, o variante P1). En este estudio los investigadores evaluaron suero de 20 individuos vacunados y determinaron que el mismo fue capaz de neutralizar las variantes mencionadas. Además, en el citado estudio se evaluó también la capacidad neutralizante frente a las mutaciones E484K y D614G. **Los hallazgos de este trabajo sugieren que la vacuna BNT162b2 desarrollada no ve afectada su efectividad frente a las variantes.**





## 1.2. Variante de Sudáfrica o 501.V2

La variante 501.V2, también conocida como linaje 501Y.V2, 20C/501Y.V2 ó B.1.351, fue detectada por primera vez en Sudáfrica y notificada por el Departamento de Salud de Sudáfrica el 18 de diciembre de 2020.

Los investigadores y funcionarios informaron que la prevalencia de la variante era mayor entre los jóvenes sin condiciones de salud subyacentes y, en comparación con otras variantes, conlleva de manera más frecuente a enfermedad grave en los casos de comorbilidades.

El Departamento de Salud de dicho país también puntualizó que la variante puede estar impulsando la segunda ola de la pandemia de COVID-19 en el país debido a que la variante se propaga a un ritmo más rápido que otras variantes anteriores del virus.

La variante posee varias mutaciones (**7 mutaciones**) que le permiten unirse más fácilmente a las células humanas debido a las siguientes tres mutaciones en el dominio de unión al receptor ACE2 en la glicoproteína de la espícula viral (spike): N501Y (mutación presente en la variante de Reino Unido), 1720 K417N y E484K ( mutación presente en la variante de Río de Janeiro descrita por ANLIS Malbran en una muestra en nuestro país)

### Variante de Sudáfrica y Vacunas

Estudios realizados por Pfizer y Moderna han demostrado que las vacunas desarrolladas son eficientes frente a la variante de Sudáfrica, aunque la neutralización observada “in vitro” puede verse levemente reducida, esto no implicaría una reducción de la efectividad clínica de la vacuna.

Cabe aclarar además, que como estas vacunas se han producido a través de ingeniería genética, cambiarlas o hacer reformulaciones no implicaría tanto tiempo.

### 1.3. Variante de Rio de Janeiro o Linaje B.1.1.248 P2

Esta variante contiene una mutación en la espícula viral (E484K) y 5 en otras regiones del genoma del mismo (**6 mutaciones en total**). Comenzó a circular en los municipios de Rio de Janeiro en Julio, se detectó en Octubre y se comunicaron los hallazgos en Diciembre.

A partir de la fecha de la publicación (diciembre de 2020), aumentó significativamente en frecuencia, aunque limitándose aún en gran medida a la capital estatal de Río de Janeiro. Es para destacar que en mayo, la mayoría de sus muestras de Río de Janeiro habían pertenecido al linaje B.1.1.33, mientras que en septiembre, hubo una diseminación significativa de B.1.1.28, y durante octubre y noviembre el linaje de la variante novedosa (B.1.1.248) predominó sobre otras 3 y 4 clasificaciones.

**Se ha planteado que la mutación E484K podría condicionar resistencia a la respuesta inmune mediada por anticuerpos neutralizantes y anticuerpos monoclonales. Los estudios preliminares a este respecto, si bien han mostrado una reducción de la respuesta de anticuerpos neutralizantes, la misma aún sigue siendo eficiente para neutralizar el efecto viral.**

**ANLIS Malbrán se encuentra desarrollando una colaboración estratégica con la Escuela de Medicina de Mount Sinai, New York, a fin de evaluar si existe una resistencia a la respuesta inmune mediada por anticuerpos neutralizantes en individuos portadores de la citada mutación - E484K.**

### 1.4. Variante Amazonas Brasileira o Linaje B.1.1.248 P1

El linaje B.1.1.248, o variante P1 o brasileira, fue detectado en Tokio el 6 de enero de 2021 por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (NIID) y se encontró en cuatro personas que llegaron a Tokio tras viajar desde el estado de Amazonas el 2 de enero de 2021. La Fundación Oswaldo Cruz —una institución estatal brasileña—, ha confirmado la suposición de que la variante estaba circulando en la selva amazónica.

Esta variante de SARS-CoV-2 tiene **11 mutaciones** en su proteína spike, incluidas N501Y y E484K.40

### 1.5. Variante de California CAL.20C o L452R

**Esta variante presenta 3 mutaciones en la espícula viral. Su prevalencia hasta Noviembre era del 4% en tanto que en Diciembre y Enero la misma ascendió a un 25 %.**

**Fue identificada en 15 pacientes del San José Medical Center y generó el contagio de 74 empleados de dicha institución.**

### 1.6. ¿Qué hay acerca de la variante de México?

Luego de que científicos del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara, en Jalisco, detectaran una posible variación mexicana del virus SARS-CoV-2, el director general del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades, Ruy López Ridaura, dio a conocer que el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) ya investiga si efectivamente se trata de una nueva cepa del agente infeccioso. Pero aún no existen confirmaciones al respecto.