



LA EVOLUCIÓN DEL SARS-COV-2 Y SU POTENCIAL REPERCUSIÓN CLÍNICA Y SANITARIA.

Marta Hernández¹, Alvaro Falcó², José M^a Eiros³

¹ Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología.
Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León.

² Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid.

³ Servicio de Microbiología. Hospital Universitario "Río Hortega".
Valladolid.

Email: jmeiros@uva.es

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2021;3:13-17.

[Comentario de la revisora Dra. María Ángeles Mantecón Vallejo](#). Unidad de Microbiología. Hospital Universitario de Burgos. España.

[Comentario del revisor Dr. José A. Oteo](#). Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas. Director del Laboratorio de Patógenos Especiales - Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores. Hospital Universitario San Pedro - Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). España

[Comentario del revisor Dr. Arturo Artero](#). Profesor Titular de Medicina. Universidad de Valencia. Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España

RESUMEN

El SARS-CoV-2 cada vez que realiza un proceso de replicación intracelular sufre mutaciones, si bien la estabilidad de su secuencia es superior a otros ribovirus, debido a que dispone de un mecanismo intrínseco de corrección de errores. El estudio de la evolución del SARS-CoV-2 para identificar con agilidad la existencia de sustituciones, inserciones o deleciones que puedan inducir un cambio en el comportamiento vírico es una tarea esencial para el seguimiento de la pandemia y sus consecuencias para el manejo clínico y el abordaje de su prevención

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el pasado 26 de noviembre una nueva variante de preocupación que denomina "omicron". Fue calificada por la herramienta Pangolín como linaje "B.1.1.529", una entre los más de 1.500 linajes ya descritos del virus SARS-COV-2, perteneciente al clado 21K, pero que acumula un gran número de mutaciones en la proteína espicular. Si bien es cierto, que la relevancia de esta nueva variante vendrá determinada por la repercusión que tenga su impacto en clínica y salud pública y cuyo conocimiento requiere un cierto tiempo. Mientras tanto en nuestra latitud, con los planes de vacunación establecidos, resulta determinante continuar su ejecución y mantener las medidas sanitarias de precaución, distancia social y asistencia recomendadas, donde sean exigibles

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2, Evolución, Variante omicron

ABSTRACT: SARS-CoV-2 undergoes mutations every time it undergoes intracellular replication, although its sequence stability is superior to other riboviruses because it has an intrinsic error-correction mechanism. Studying the evolution of SARS-CoV-2 to quickly identify the existence of substitutions, insertions or deletions that may induce a change in viral behaviour is an essential task in monitoring the pandemic and its consequences for clinical management and prevention

approaches.

The World Health Organisation (WHO) declared on 26 November a new variant of concern, which it calls "omicron". It was classified by the Pangolin tool as lineage "B.1.1.529", one of more than 1,500 SARS-COV-2 virus lineages already described, belonging to the 21K clade, but which accumulates a large number of mutations in the spicular protein. Although it is true that the relevance of this new variant will be determined by the repercussions of its impact on clinical and public health, knowledge of which requires a certain amount of time. In the meantime, in our latitude, with the vaccination plans in place, it is essential to continue implementing them and to maintain the recommended health measures of precaution, social distance and assistance, where they are required

KEY WORDS: SARS-CoV-2, Evolution, Omicron Variant

En una contribución previa¹ exponíamos la relevancia de disponer de métodos de secuenciación para describir la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2.

Los virus poseen genomas pequeños, adoptan tiempos de generación cortos y, al menos en el caso de los virus ARN, se encuentran dotados de enzimas de replicación que son propensos a cometer errores. En consecuencia, evolucionan mucho más rápidamente que otros organismos lo cual proporciona oportunidades únicas para estudiar los cambios de las poblaciones de virus circulantes (microevolución), así como la evolución de los virus durante períodos mucho más largos (macroevolución)².

El SARS-CoV-2, se incluye en el género *Betacoronavirus* (subgénero *Sarbecovirus*), integrado en la familia *Coronaviridae*³. Su genoma está constituido por ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla y polaridad positiva y consta de 29.903 pares de bases⁴. Está revestido de una cápside de unos 65 nm, que externamente posee una membrana de envoltura con proyecciones, lo que le confiere un tamaño cercano a los 140 nm de diámetro. Su ARN se encuentra acotado por los extremos 5' y 3' en los que existen dos regiones UTR ("untranslated regions"), entre las cuales se han descrito 10 marcos de lectura abierta (ORF, "open reading frame") que representan segmentos codificantes capaces de traducirse en 25 proteínas. Dos tercios de todo el genoma lo ocupan los ORF1a y ORF1b que codifican dos polipéptidos pp1a (nsp1-11) y pp1ab (nsp1- 10, nsp12-16) procesados por dos cisteín-proteasas codificadas en nsp3 (papain-like proteasa; PLpro) y nsp5 (quimiotripsina-like protease) también conocida como 3CLpro. El otro tercio de genoma codifica las 4 proteínas estructurales, la ORF2 codifica la proteína espicular (S), la ORF4 codifica la proteína de envoltura (E), la ORF5 la correspondiente a la membrana (M) y la ORF9 la nucleocápside (N)⁵.

Si bien el SARS-CoV-2 cada vez que realiza un proceso de replicación intracelular sufre mutaciones, la estabilidad de su secuencia es superior a otros ribovirus, debido a que dispone de un mecanismo intrínseco de corrección de errores. Este se basa en una proteína codificada en la ORF1ab denominada nsp14 (ExoN) con actividad 3'-5' exonucleasa que mantiene la estabilidad del genoma vírico minimizando las modificaciones, por lo que los coronavirus en general están acumulando mutaciones mucho más lentamente que otros virus ARN⁶. Aun así, la variación genómica referida a genomas completos, situada en el espacio y en el tiempo, permite analizar la cadena de transmisión de los aislados.

En el proceso de reconocimiento de la célula hospedadora, el SARS-CoV-2 emplea la proteína S que se adhiere al receptor ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) de la célula⁷. Además, esta proteína, en particular en la subunidad S1 posee un dominio de unión al receptor (RBD), que representa un elemento esencial de cara a inducir una respuesta inmunitaria, tanto a la infección natural como a las estrategias vacunales^{8,9}. Se ha señalado en 2020, por autores de los "National Institutes for Food and Drug Control and WHO Collaborating Center for Standardization and Evaluation of Biologicals" de Pekín, que la variabilidad del gen que codifica dicha proteína repercutiría tanto en la efectividad vacunal como en la respuesta al empleo de terapias con anticuerpos monoclonales, así como en la inmunidad innata¹⁰.

El estudio de la evolución del SARS-CoV-2 para identificar con agilidad la existencia de sustituciones, inserciones o deleciones que puedan inducir un cambio en el comportamiento vírico es una tarea esencial para el seguimiento de la pandemia y sus consecuencias para el manejo clínico y el abordaje de su prevención con, al menos, una cuádruple repercusión¹¹, tal y como se refleja en la Tabla 1.

-
- Establecer su capacidad de transmisión
 - Definir su poder patógeno
 - Aumentar la gravedad de la enfermedad
 - Elevar la letalidad
 - Interferir en la respuesta inmunitaria a la infección natural
 - Disminuir la efectividad vacunal
 - Alterar las pruebas de diagnóstico virológico
 - Reducir la respuesta a los antivirales y a los anticuerpos monoclonales
-

Tabla 1. Algunas implicaciones clínicas y sanitarias derivadas del estudio de la evolución molecular del SARS-CoV-2 y de sus variantes

En primer término, es importante describir modificaciones fenotípicas, como la capacidad de transmisión o su poder patógeno en términos de gravedad o letalidad. En segundo lugar conocer la interferencia en la respuesta inmunitaria tanto a la infección natural como a los procedimientos de vacunación. En tercera instancia, si conlleva algún tipo de alteración en el empleo de pruebas diagnósticas bien sean de tipo directo basadas en detección antigénica o en técnicas moleculares o en las que demuestran la respuesta serológica. Finalmente cabe establecer su repercusión en el tratamiento que se prescribe a los infectados o enfermos con antiviricos y con anticuerpos monoclonales.

La descripción temporal en diferentes zonas geográficas de las mutaciones del virus puede contribuir a monitorizar su propagación y a describir las posibles vías y la dinámica de transmisión. Resulta factible reconstruir la historia evolutiva de un patógeno mediante estudios filogenéticos y filodinámicos que generan una información que sirve para orientar la respuesta sanitaria frente a los brotes epidémicos y a las pandemias, donde la secuenciación masiva y la bioinformática se erigen como elementos indispensables de estudio¹².

Resulta impactante que, a finales de noviembre de 2021, cuando redactamos esta contribución, ya eran tres de las cuatro variantes con mayor distribución en el Globo las comunicadas de forma pionera en países de la "Commonwealth", mancomunidad de naciones integrantes del antiguo Imperio Británico, salvando lo poco que se sabe de la situación en China. Después de haber designado a las variantes de acuerdo con su origen geográfico, de cara a no estigmatizar países o zonas del planeta se adoptó el acuerdo de establecer sus denominaciones con letras del alfabeto griego¹³ al igual que se emplean en otras ciencias.

En septiembre de 2020 apareció la variante "inglesa", "alfa" "B.1.1.7" que se calificó como "Variante de Preocupación" ("Variant of Concern", VOC) el 18 de diciembre de 2020. En mayo de 2020 se detectó la variante "sudafricana", "beta", "B.1.351" calificada como VOC el 14 enero 2021, y en octubre 2020 se comunicó la primera "india" "delta" "B.1.617.2", que se calificó como VOC el 6 de mayo de 2021 y desplazó en nuestro país a la variante alfa durante el verano 2021, hasta alcanzar en la actualidad prácticamente el 100% de los casos. A estas tres VOC cabe añadir la denominada variante "brasileña", "gamma" "P.1" (detectada de forma pionera el 6 de enero de 2021) con una menor difusión global, la única que ha tenido origen fuera de países de influencia británica. Ahora con la aparición de un nuevo linaje sudafricano "omicron" "B.1. 1.529" el 9 noviembre de 2021, los expertos vaticinan también una gran expansión de la misma.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el pasado 26 de noviembre una nueva variante de preocupación que denomina "omicron" saltándose las letras del abecedario Nu y Xi por corresponder con el vocablo new y con el apellido Xi, respectivamente. Fue calificada por la herramienta Pangolín como linaje "B.1.1.529", una entre los más de 1.500 linajes ya descritos del virus SARS-COV-2¹⁴, perteneciente al clado 21K, pero que acumula un gran número de mutaciones en la proteína espicular. Se pudo identificar gracias a los 91 genomas de los virus depositados en GISAID¹⁵ de muestras tomadas entre el 11 y 23 de noviembre en Botswana (n=4), en la provincia de Gauteng, República Sudafricana (RSA) (n=77) y en Hong Kong (n=1, un viajero procedente de RSA). Su conexión evolutiva es cercana a los genomas del virus de mediados de 2020 y muestra una evolución temporal larga, pero una frecuencia de transmisión elevada que condiciona su rápida dispersión entre la población de Sudáfrica y por tanto su carácter de linaje.

La preocupación internacional deriva además de la acumulación de mutaciones con cambios aminoacídicos importantes, en total 32 en la proteína S, pero sobre todo a que la mayoría de esas mutaciones ocurren en el dominio S1 de la proteína, 9 de las mutaciones que acumula ya han sido observadas en VOC previamente descritas, entre ellas la delección 69-70 y la mutación P681H, características de la variante alfa, la T95I y la T478K de la delta, la N501Y extendida entre numerosos linajes. Además 3 mutaciones que condicionan cambios biológicos significativos para el virus, dos de ellas ya descritas en "variantes bajo investigación" ("Variant Under Investigation", VUI) como la A67V en el linaje B.1.525 y la N440K en la V.1.628, así como la mutación E484A que se encuentra en un sitio clave del dominio de unión al receptor humano ACE2. Once mutaciones que podrían tener algún efecto secundario pero que necesitan su estudio y la mutación D614G, que se encuentra ya en todas las muestras secuenciadas desde principios de 2020. Pero además existen 3 mutaciones nuevas que pueden ser funcionales: una delección, una inserción en el dominio N terminal y la mutación A498K, que pueden remodelar la estructura de la proteína. Y también presenta 4 sustituciones muy agrupadas (3 en el espacio de 5 aminoácidos) que no se han visto antes, cerca del sitio de unión de sotrovimab, un anticuerpo monoclonal recientemente empleado en régimen terapéutico para reducir el riesgo de evolución desde la enfermedad leve o moderada hacia la gravedad¹⁶. Por eso la

mayoría de los expertos coinciden que es una variante con un mayor potencial de evasión de la respuesta inmune y una gran efectividad de expansión, ya se ha detectado en al menos 7 países europeos Holanda, Alemania, Reino Unido, Bélgica, Dinamarca, Italia, y República Checa, que podría desencadenar cuanto menos como consecuencia inmediata los cierres aéreos en distintos países.

Si bien es cierto, que la relevancia de esta nueva variante vendrá determinada por la repercusión que tenga en los cuatro niveles antes citados, la evaluación real de su impacto en clínica y salud pública requiere un cierto tiempo. Mientras tanto en nuestra latitud, con los planes de vacunación establecidos, resulta determinante continuar su ejecución y mantener las medidas sanitarias de precaución, distancia social y asistencia recomendadas, donde sean exigibles¹⁷. Al mismo tiempo no debemos descuidar que cambios profundos en la composición del genoma del virus que condicionen su estructura y funcionalidad, harán que las actuales vacunas y la propia inmunidad adquirida pierdan efectividad, por eso resulta necesario minimizar la replicación del virus dificultando las nuevas infecciones, mantener la vigilancia virológica de los casos mediante secuenciación masiva comunicando los hallazgos¹⁸ y potenciar al máximo el desarrollo de tratamientos antivirales efectivos.

REFERENCIAS

- 1.- Hernández M, Falcó A, Eiros JM. Nuevas variantes del SARS-CoV-2: La importancia de la secuenciación. *Electron J Biomed* 2019; 3: 50-53.
- 2.- <https://council.science/current/blog/whats-the-point-of-virus-taxonomy/> [consultado 27/11/2021].
- 3.- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020;5:536-544.
- 4.- Gorbalenya ABS, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, Haagmans B, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44.
- 5.- Bevova MR, Netesov SV, Aulchenko YS. The New Coronavirus COVID-19 Infection. *Mol Gen Microbiol Virol.* 2020;35(2):53-60.
- 6.- Chang LJ, Chen TH. NSP16 2'-O-MTase in Coronavirus Pathogenesis: Possible Prevention and Treatments Strategies. *Viruses.* 2021 ; 13: 538.
- 7.- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367:1 444-8.
- 8.- Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science.* 2020; 369:956-63.
- 9.- Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:613-20.
- 10.- Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell.* 2020; 182:1284-94 e9.
- 11.- World Health Organization. (?2021)?. SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: interim guidance, 8 January 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338483>.
- 12.- Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico [Bioinformatics of next generation sequencing in clinical microbiology diagnosis]. *Rev Argent Microbiol.* 2020 ;52: 150-161
- 13.- https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html #anchor_1632150752495 [consultado el 28/11/2021].
- 14.- <https://cov-lineages.org/lineage.html?lineage=B.1.1.529> [consultado 27/11/2021]
- 15.- <https://www.gisaid.org> [consultado 27/11/2021]
- 16.- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1941-1950.

17.- Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta. 2020; 508:254-266.

18.-Hernández M, García Morán E, Abad D, Eiros JM. [Gisaid: iniciativa internacional para compartir datos genómicos del virus de la gripe y del SARS CoV-2](#). Rev Esp Salud Pública 2021 (26/02/2021). Disponible en https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas15_hernandez_garciamoran_abad_eiros.pdf [consultado 27/11/2021]

CORRESPONDENCIA:

José María Eiros.

Área de Microbiología. Sexta Planta.

Facultad de Medicina.

Avda Ramón y Cajal 7.

47005 Valladolid.

Email: jmeiros@uva.es

Comentario de la revisora Dra. María Ángeles Mantecón Vallejo Unidad de Microbiología. Hospital Universitario de Burgos. España.

El gran avance que han experimentado las técnicas moleculares en los últimos años está permitiendo un conocimiento más profundo de los virus, su estructura genética y su evolución. En el caso concreto del SARS-CoV 2, tal y como bien señalan los autores, están siendo una herramienta indispensable para la rápida identificación de nuevas variantes, sus posibles repercusiones en virulencia y transmisibilidad entre otros aspectos.

Aunque no podamos ir por delante del virus, sí es posible hacer un estrecho seguimiento que nos permita establecer medidas de prevención, de manejo clínico y de diagnóstico microbiológico.

Comentario del revisor Dr. José A. Oteo. Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas. Director del Laboratorio de Patógenos Especiales - Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores. Hospital Universitario San Pedro - Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). España.

En mi opinión, además de ser un manuscrito muy oportuno, analiza de forma científica e inteligible la problemática causada por la emergencia de las variantes del agente causante de la COVID-19 (SARS-CoV-2) y recomiendo su publicación preferente, ya que puede ser de gran utilidad para los lectores de la revista.

Sin lugar a dudas la emergencia de estas variantes están creando una gran alerta y repercusión en todos los ámbitos y toda información debe ser bien venida.

Comentario del revisor Dr. Arturo Artero. Profesor Titular de Medicina. Universidad de Valencia. Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España

Ha sido un placer poder revisar el artículo de Hernández et al, titulado "La evolución del SARS-CoV-2 y su potencial repercusión clínica y sanitaria". El tema es de máxima actualidad y el trabajo en mi opinión es una excelente síntesis del estado actual del tema, con interesantes reflexiones sobre el mismo.

Recibido 28/11/2021. Recibido revisado 29/11/2021

Publicado 30/11/2021
