



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Letters to the Editor / Cartas al Editor

NUEVAS VARIANTES DEL SARS-COV-2: LA IMPORTANCIA DE LA SECUENCIACIÓN

Marta Hernández¹, Alvaro Falcó², José M^a Eiros³.

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

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

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

Email: [jmeiros @ uva.es](mailto:jmeiros@uva.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:50-53.

Señor Editor:

Está bien documentado que el proceso de expresión genética es el más complejo y diverso en los diferentes virus animales¹. Constituye un tema de atención prioritaria para los virólogos moleculares y en consecuencia representa uno de los ámbitos más estudiados y mejor definidos. Los virus desarrollan multitud de estrategias para conseguir la expresión de sus genes y una replicación eficiente de sus genomas, apoyándose para ello en las posibilidades que les ofrecen las células a las que parasitan².

Todos los organismos introducen cambios o mutaciones en su genoma cuando se reproducen. Su material genético está formado por un "código" de cuatro "letras" correspondientes a las bases nitrogenadas (A, T, C, G) que integran los nucleótidos en el caso del ácido desoxiribonucleico presente en cada célula de animales, plantas, hongos, bacterias y algunos virus, y A, U, C, G en el caso del ácido ribonucleico presente en exclusiva en el resto de los virus. Cada tres nucleótidos se traducen en un aminoácido, que agrupado con otros en cadenas lineales da lugar a las proteínas.

El SARS-CoV-2 es un virus que como otros se replica en el interior de las células, cuyo genoma está constituido por un ácido ribonucleico monocatenario de sentido positivo de 29.903 "letras". Para que el virus se replique se copia este código genético por la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) vírica que puede introducir errores. En la mayoría de ocasiones éstos son reparados, otras veces no originan ningún cambio, y otras producen un cambio en la proteína que codifican que puede ser relevante o no para la función³.

Cuando ocurre cualquier error de un nucleótido puntual o de varios de ellos (delección) se

alude al mismo con el término de mutación. El genoma del SARS-CoV-2 presenta una tasa de mutación inferior a otros (aproximadamente 1 mutación por cada 10.000 letras copiadas), ya que posee un mecanismo intrínseco de corrección de errores⁴) motivado por la enzima reparadora ExoN con actividad 3'-5' exonucleasa.

Se deben tener en cuenta cuatro eventos acumulativos de mutaciones. El primero es que cada vez que una partícula vírica se copia dentro de una célula se pueden producir 3 errores (ya que la longitud de la cadena nucleotídica del SARS-CoV-2 es de aprox 30.000 letras), el segundo que dentro de una única célula se generan miles de partículas víricas, el tercero que el virus puede infectar muchas células epiteliales, y por último que se han producido hasta el 8 de enero de 2021, más de 88 millones de casos de infección declarados en el Mundo, por lo tanto, existen cientos de millones de copias del virus mutado⁵.

Hasta ahora se han descrito unas 12.000 mutaciones en 90.000 aislados que difieren entre cada dos en más de 10 cambios. Estos cambios o mutaciones sirven para analizar brotes, reinfecciones, como marcadores para establecer contactos y para agrupar los virus secuenciados en más de 842 linajes, pero hasta la fecha ninguno de estos cambios había tenido consecuencias en la transmisibilidad o patogenicidad del SARS-CoV-2⁶.

A pesar de la gran cantidad de copias del virus que se siguen produciendo en el mundo, no se ha descrito ninguna cepa nueva del virus, es decir no existe ninguna variante que tenga una propiedad biológica diferente a la descrita el 5 enero de 2020, Wuhan/WH04/2020 (EPI_ISL_406801). En el repositorio de genomas GISAID hasta el 8 de enero de 2021, se han depositado 332.586 genomas de SARS-CoV-2, en un esfuerzo secuenciador sin precedentes en el planeta⁷.

Ello ha permitido que en el mes de diciembre, en el Reino Unido se identificase una variante denominada VUI202012/01 ("Variante Bajo Investigación" en el año 2020, mes 12 y variante 1) perteneciente al linaje B.1.1.7 y al clado 20B/501Y.V1, que según datos epidemiológicos presenta una alta transmisibilidad en el sudeste del Reino Unido⁸). Acumula 17 mutaciones (14 puntuales y 3 deleciones), pero tres de estas mutaciones han llamado la atención porque pueden conllevar efectos biológicos potenciales: la mutación N501Y en uno de los seis residuos del dominio de unión al receptor (RBD) conlleva una mayor afinidad por el receptor ACE2 humano y murino; la deleción de dos aminoácidos 69-70del en la proteína espicular podría asociarse a una evasión de la respuesta inmunitaria humana, aunque se ha comprobado que los anticuerpos de pacientes inmunizados con las vacunas aprobadas en la Unión Europea hasta el momento neutralizan la nueva variante.

Lo que sí que se ha evidenciado es que esta última mutación ha motivado que se revisen los protocolos de PCR puesto que alguno de los métodos comerciales disponibles amplifican esa zona del genoma, pero en cualquier caso se trata de sistemas multiplex, por lo que permiten de formar fácil incluso detectar la variante británica por PCR, que tendría un fallo en el sistema de la proteína espicular pero no en los otros; y por último la mutación P681H que crea un sitio de escisión de la furina en la proteína espicular S1 y S2 que no se encuentra en otros coronavirus y que se cree favorece la entrada del virus a las células epiteliales respiratorias.

En conclusión, esta nueva variante con 17 mutaciones y alta prevalencia en la región londinense y alrededores, presenta una mayor transmisibilidad (70%) ya que se ha

producido un incremento muy rápido de su frecuencia sobre otras, los valores de carga viral son mayores en pacientes infectados con ella y es más prevalente en jóvenes que otros linajes.

Es de suponer que los laboratorios de adecuada bioseguridad están confirmando su alta transmisibilidad mediante ensayos de infectividad para apoyar los datos epidemiológicos. Si bien esta variante se ha descrito el pasado diciembre, se descubrió retrospectivamente en casos ingleses de septiembre y ya se han secuenciado más de 3.000 casos en el Reino Unido.

Así mismo en octubre se ha descubierto otra variante dominante en Sudáfrica 501.V2 (también denominada 20C/501Y.V2 linaje B.1.351 y con número de acceso en GISAID EPI_ISL_678597) que posee 22 mutaciones, 8 en la proteína espicular que la definen como linaje y de éstas 3 de ellas importantes en el receptor (RBD), aunque no posee la delección característica de la variante inglesa. Ninguna de las dos reviste mayor severidad pero sí mayor transmisibilidad con lo que ello supone en términos de afectación de una mayor porcentaje de la población.

Este suceso pone en relevancia que la secuenciación del genoma aporta información valiosa que ha permitido que el Reino Unido identifique esta variante, y es que este país con más de 140.000 genomas secuenciados en el consorcio <https://www.cogconsortium.uk/data/> se encuentre a la cabeza de aquellos países que dedican más recursos a esta técnica y que por tanto vigilan en mayor medida la evolución del virus.

Este estudio pone en evidencia la importancia de la secuenciación del material genético de los microorganismos patógenos como técnica fundamental⁹ que aporta la información necesaria para conocer la evolución del virus, la aparición de nuevas variantes y la trazabilidad de las nuevas infecciones, lo que permite vigilar e implementar medidas preventivas y de contención más efectivas¹⁰.

REFERENCIAS

- 1.- Campbell M, Izumiya Y. PAN RNA: transcriptional exhaust from a viral engine. *J Biomed Sci.* 2020 Mar 7;27(1):41.
- 2.- Pereira-Montecinos C, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R. Epitranscriptomic regulation of viral replication. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2017;1860: 460-471.
- 3.- Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci.* 2016 ;73: 4433-4448.
- 4.- Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med.* 2020; 87: 321-327.
- 5.- <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates> [consultado el 8 de enero de 2021].

- 6.- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, Hill V, McCrone JT, Ruis C, du Plessis L, Pybus OG. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol 2020; 5: 1403-1407.
- 7.- <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/phylogenetics/>[consultado el 8 de enero de 2021].
- 8.- <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> [consultado el 8 de enero de 2021].
- 9.- 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.
- 10.- Triggler CR, Bansal D, Farag EABA, Ding H, Sultan AA. COVID-19: Learning from Lessons To Guide Treatment and Prevention Interventions. mSphere. 2020; 5: e00317-20.

CORRESPONDENCIA:

Dr. José María Eiros.

Area de Microbiología. Sexta Planta.

Facultad de Medicina.

Avda Ramón y Cajal 7.

47005 Valladolid.

Email: [jmeiros @ uva.es](mailto:jmeiros@uva.es)