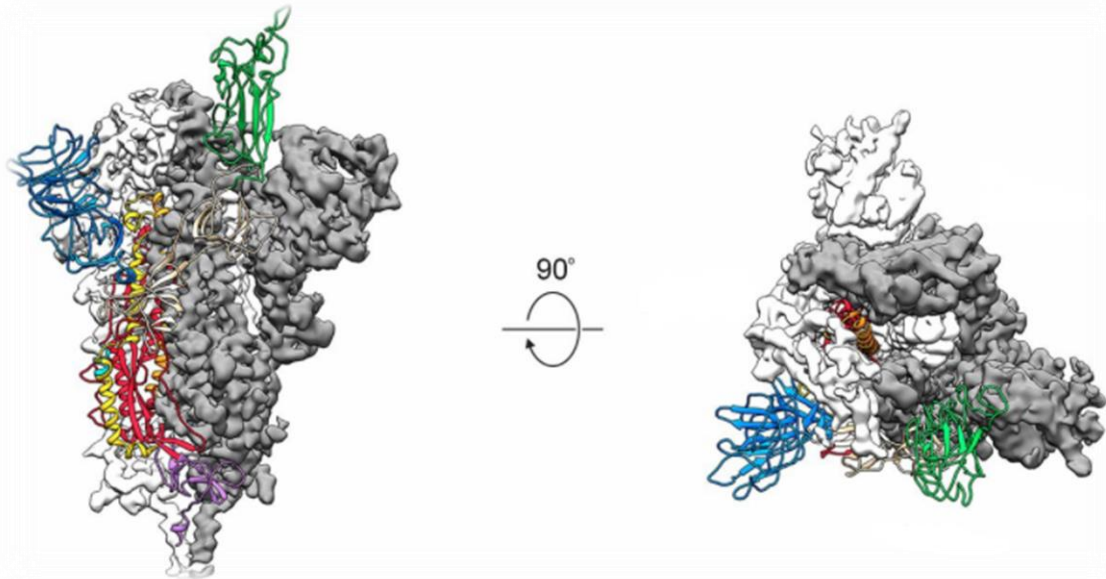


## SARS-CoV-2, MUTACIONES



Cada coronavirus SARS-CoV-2 contiene un ácido nucleico ARN (ácido ribonucleico) de *tamaño modesto* (alrededor de 30.000 nucleótidos), pero suficiente para infectar células humanas y hacer que la maquinaria bioquímica celular *trabaje a su servicio* con el único fin de multiplicarse formando nuevas partículas víricas.

Durante este desenfrenado proceso duplicativo (una nueva generación de virus se origina en menos de un minuto) se producen errores (mutaciones). Estas variantes genéticas modifican el genoma vírico (en consecuencia, el propio virus), a veces disminuyendo su capacidad infecciosa; pero otras veces tornándolo más contagioso e incluso más mortífero.

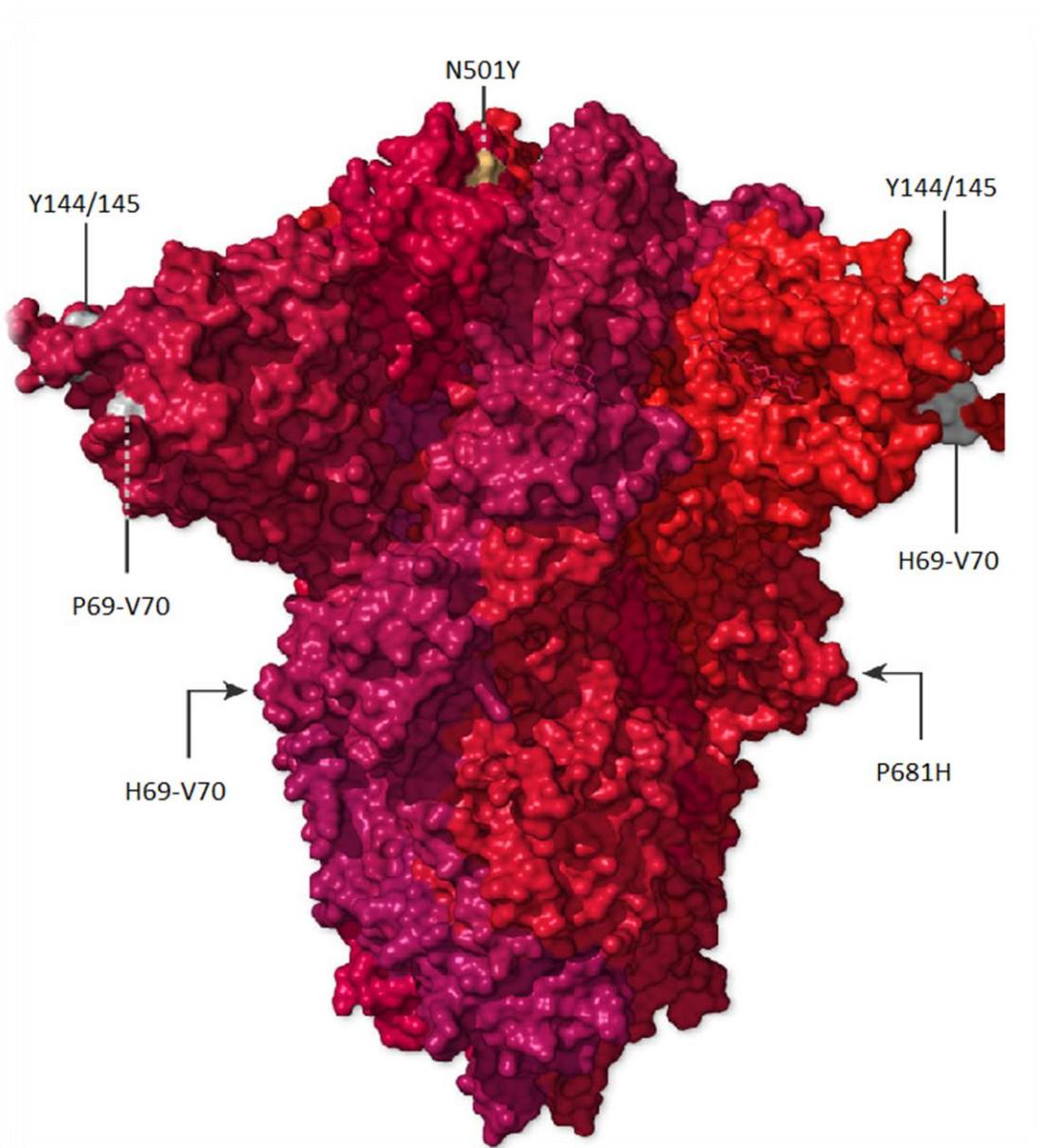
Refiero a continuación las cepas (variantes genéticas) conocidas más importantes:

### B.1.1.7.

Notificada primero en Reino Unido se designó inicialmente como 202012/01 (primer caso notificado el 1 de diciembre de 2020). Otra forma de denominarla fue 20I/501Y.V1. Sin embargo la designación que ha perdurado es B.1.1.7

Esta variante genética ha mostrado mayor contagiosidad (30% - 50% mayor en relación al coronavirus SARS-CoV-2 inicial). Aun cuando se afirmó en un principio que no era más grave, la experiencia ha desmontado ese supuesto.

Tras su surgimiento en Reino Unido, se extendió pronto por muchos países. En Estados Unidos su prevalencia se duplicaba cada diez días aproximadamente. Por fortuna las vacunas disponibles se muestran eficaces contra esta variante genética.



La variante B.1.1.7 acumula varias mutaciones en el gen que codifica la proteína S (de *Spike*, *espiga* o *espícula*) que tachona el esferoide vírico y es

responsable de la infección de las células. ¿Qué mutaciones acumula la variante B.1.1.7?

- N501Y: esta mutación da lugar a una proteína S con mayor afinidad por las células que infecta, pero no modifica el engarce de los anticuerpos, desarrollados tras la infección o sintetizados tras la vacunación).
- P681H: esta mutación se traduce en una mayor producción de proteínas S, por lo tanto incrementa la probabilidad de infección.
- P69-V70 e Y144/145: ambas mutaciones dan lugar a la síntesis de una proteína S con una conformación alterada que permite al virus soslayar la unión de (algunos) anticuerpos.

La proteína S del coronavirus es *multimérica*, formada por tres péptidos engarzados, de tal manera que cada una de las mutaciones mencionadas altera cada uno de estos péptidos, esto es, aparece por triplicado en la estructura cuaternaria de la proteína S íntegra.

Aun cuando la se detectó por primera vez en Reino Unido en diciembre de 2020, se estima que ya circulaba en la comunidad desde septiembre. Desde entonces se ha extendido en más de 80 países.

### B.1.351

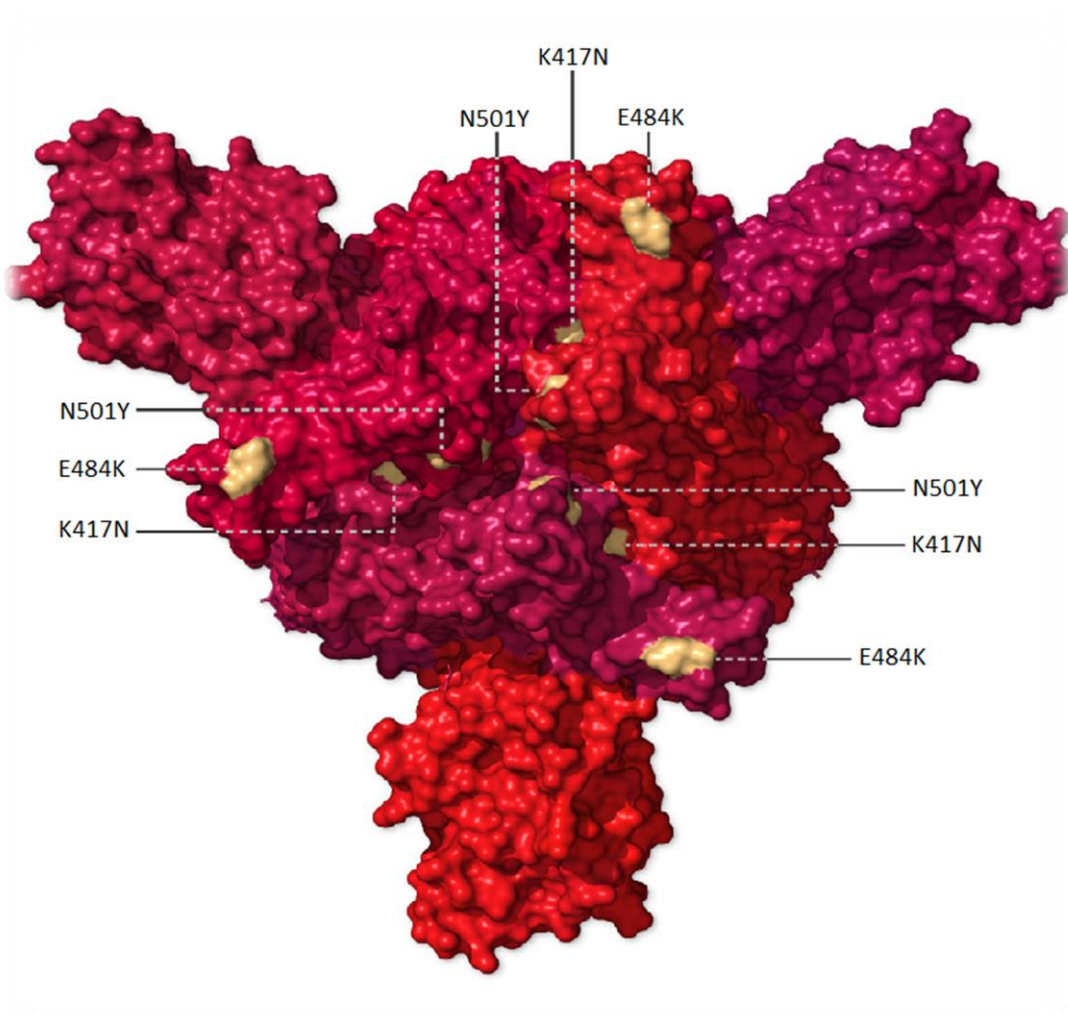
Una variante de B.1.351 designada 20H/501Y.V2 se identificó inicialmente en Sudáfrica en diciembre de 2020.

Esta variante genética es más inquietante porque compromete la eficacia de las vacunas existentes; los anticuerpos se unen débilmente a la proteína S de esta variante genética. Tanto los laboratorios como los Organismos Reguladores están anticipando esta posibilidad.

¿Qué mutaciones acumula la variante genética B.1.351?

- N501Y: la proteína S derivada de esta mutación muestra más afinidad por las células humanas.
- K417N: la proteína S resultante de esta mutación se engarza con mayor afinidad a las células humanas.
- E484K: la proteína S derivada de esta mutación evade la unión de los anticuerpos *anti-proteína-S*.

La mutación B.1.351 surgió en Sudáfrica, expandiéndose rápidamente a países próximos; y más tarde a otros continentes.



## P.1.

La variante genética P.1 guarda semejanzas con la mencionada antes B.1.351, si bien surgió de manera independiente.

Las mutaciones asociadas con la variante genética P.1 son las siguientes:

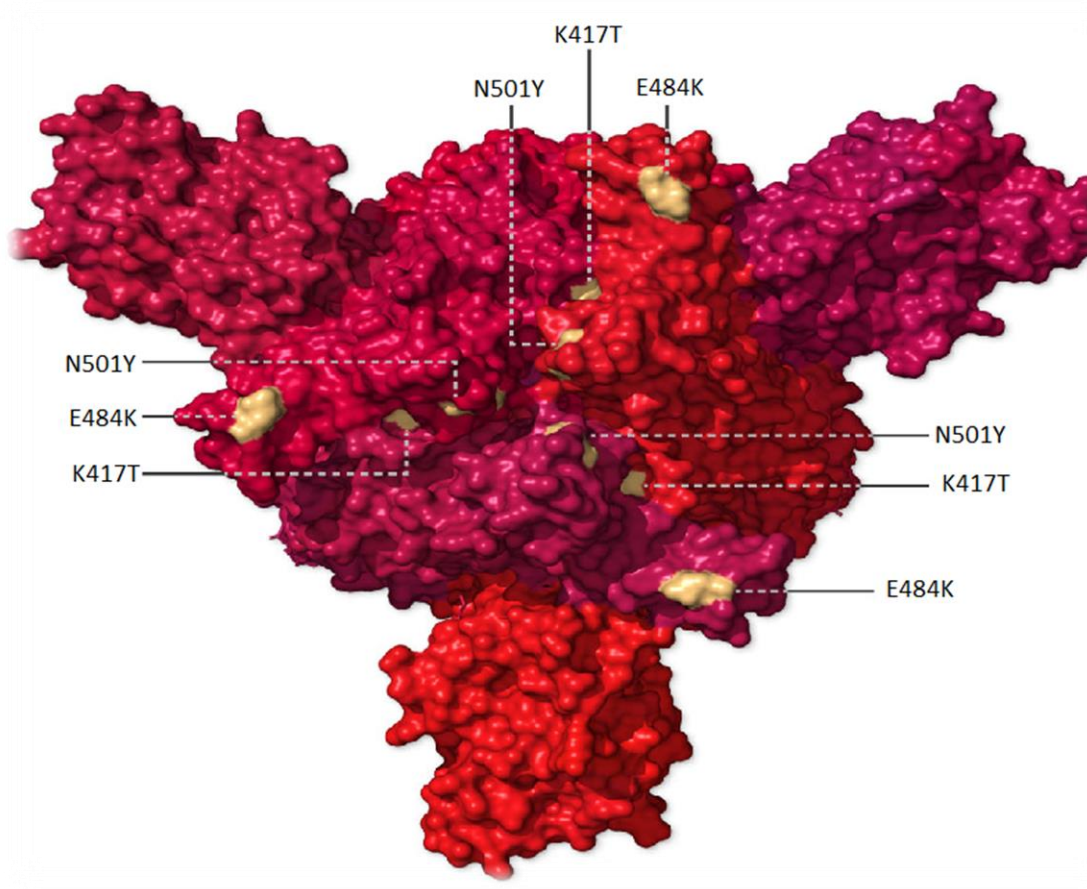
- N501Y: esta mutación también está presente en las variantes genéticas B.1.1.7 y B.1.351, citadas antes.
- K417T: presente también en la variante B.1.357 de origen sudafricano.
- E484K: permite a la proteína S soslayar el ataque por (algunos) tipos de anticuerpos.



Los primeros casos se notificaron en octubre en Manaus, ciudad costera en el estuario del río Amazonas, Brasil. Desde entonces se ha expandido a otros países.

Una modificación de la variante P.1, designada como 20J/501Y.V3 se extendió rápidamente por diversos países de Sudamérica, llegando a Japón a través de turistas que visitaron la ciudad amazónica.

Existe el temor que personas que se hayan contagiado con otras variantes del coronavirus, se puedan re-infectar con esta variante.



Otras mutaciones...

Mutaciones simples, algunas ya presentes en otras variantes genéticas, que pueden tornar el coronavirus SARS-CoV-2 más contagioso y refractario a las vacunas. Son éstas las siguientes:

- D614G: esta mutación apareció en China al inicio de la crisis sanitaria por SARS-CoV-2. La cepa con esta mutación desplazó a las primeras cepas del virus y propició su expansión pandémica.

- N501Y (en forma aislada): ya comentada al formar parte de otras variantes.
- E484K (en forma aislada): ya comentada en otras variantes.
- N501Y: observada (ver antes) en las variantes ya mencionadas (B.1.1.7, B.1.351, y P.1). La mutación N501Y modifica la estructura cuaternaria de la proteína S, aumentando su afinidad por los receptores celulares (ACE2, acrónimo de *Angiotensin Convertase Enzyme type 2*).
- E484K: esta mutación aparece independientemente en múltiples variantes del coronavirus SARS-CoV-2. Esta mutación modifica la estructura del extremo apical de la proteína S, entorpeciendo el engarce de los anticuerpos (derivados de la infección o de la vacunación). Esta mutación se observó inicialmente en las variantes genéticas B.1.357 (Sudáfrica) y P.1 (Brasil); y más recientemente en la variante de Reino Unido (B.1.1.7). La mutación E484K también modifica la región más externa de la proteína S, entorpeciendo su unión a los anticuerpos. Esta mutación se ha detectado en Brasil, Estados Unidos, Reino Unido, Canadá y Argentina. Un reciente estudio ha detectado una peor unión del coronavirus con esta mutación a los anticuerpos.
- L452R: inicialmente observada en marzo en Dinamarca, se ha tornado prevalente en California, Estados Unidos. Allí donde aparece desplaza a otras versiones del coronavirus menos virulentas.
- Q677P / Q677H: esta mutación se ha observado en siete cepas (variantes genéticas) del coronavirus. Los virus portadores de esta mutación son más contagiosos. En estas mutaciones el aminoácido Glutamina (Q) en la posición 677 de la cadena de aminoácidos es sustituido por los aminoácidos prolina (P) o histidina (H). Estas mutaciones, situadas en regiones internas de la proteína S parecen facilitar la entrada del virus en las células humanas. Estas mutaciones, surgidas en México, se han expandido por diversos países.

Existen otras mutaciones más recientes (CAL.20C, B.1.427, y B.1.429) que, hasta donde se conoce, no parecen otorgar al virus mayor contagiosidad, mortalidad y *refractariedad* frente a las vacunas.

Toda la información precedente, está sujeta a cambios, imposibles de prever cuando se redacta este texto. Solo hay una evidencia en medio de la incertidumbre: nos hallamos en una carrera frente a un virus mefistofélico, capaz de transformarse como un avatar invisible.

Zaragoza, a 18 de febrero de 2021

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza