



Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2

Genomic characterization and variants of the SARS-CoV-2 virus

Miguel Leonardo García León,* Patricia Bautista Carbajal,* Antonio Humberto Ángel Ambrocio,* Yazmín Valadez González,* Leonardo Martín Vásquez Martínez,* José Antonio Morales Fernández,* Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,* José Enrique Chávez Aguilar,* Edson Erivan Mosqueda Martínez,* Deyanira Gutiérrez Bautista,* Hiram Joaquín Vilchis,* Ikky Omar Ramírez Velázquez,† Luis Ángel Perón Medina,‡ Zurisadai Raquel García Osorno,‡ Luis Alberto Cortázar Maldonado,‡ Xcarelt Vite Velázquez,‡ Jorge Baruch Díaz Ramírez,‡ Rosa María Wong Chew*

Citar como: García LML, Bautista CP, Ángel AAH, Valadez GY, Vásquez MLM, Morales FJA et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 445-456. <https://dx.doi.org/10.35366/101743>

Resumen

El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que posee un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, este virus se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China y causa la enfermedad que se denomina COVID-19. La tasa de mutación en los virus de ARN es extremadamente alta, el SARS-CoV-2 posee un mecanismo que corrige los errores en la replicación, por lo tanto, su tasa de mutación es menor. Sin embargo, a pesar de este mecanismo comete errores que generan un amplio espectro de mutaciones dentro de las cuales hay una población dominante, esto le confiere la capacidad de propagarse rápidamente, generando las variantes virales. Cuando surgen estas variantes se generan diferencias genéticas que en ocasiones no tienen efecto alguno, pero en otras le confieren un mayor potencial de transmisión, cargas virales más altas, mayor letalidad, además de permitirles evadir la respuesta inmunológica. En esta revisión presentamos el estado del arte de las nuevas variantes virales de SARS-CoV-2 reportadas hasta el momento en todo el mundo, así como sus características e impacto en la salud pública.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, variantes, mutaciones.

Abstract

SARS-CoV-2 a positive sense single-stranded RNA virus, was detected for the first time in December 2019 in the city of Wuhan, China and causes the COVID-19 disease. The mutation rate in RNA viruses is extremely high, however SARS-CoV-2 has a proof reading mechanism, due to this, SARS-CoV-2 has a lower mutation rate. These mutations occur during the replication life cycle, the viral populations generated, dominate the spectrum of all the mutations generated, which gives them the ability to adapt quickly to changes, this populations are known as viral variants. When these variants appear small genetic differences are generated, sometimes, these small changes have no effect, but in some cases they give to the virus a huge transmission capacity, viral loads generation, greater lethality, allowing them to evade the immune response. In this review, the state of the art of the new viral variants of SARS-CoV-2 is described.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, variants, mutations.

www.medigraphic.org.mx

* Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.
† Clínica de Atención Preventiva del Viajero.

Correspondencia:

Rosa María Wong Chew
Correo electrónico: rmwong@unam.mx



GENERALIDADES DE SARS-CoV-2

Los virus son entidades biológicas sumamente interesantes que se encuentran en el límite entre la materia viva y la inanimada. Tienen genomas basados en ARN o ADN que pueden ser monocatenarios o bicatenarios, pero carecen de una maquinaria de traducción funcional para la síntesis de proteínas virales. En consecuencia, requieren un hospedero para replicarse y propagarse como partículas virales (viriones) en grandes cantidades. A menudo se integran en genomas celulares y enriquecen enormemente el depósito genético de numerosos organismos, incluidos animales, plantas y hongos, debido a esta característica se cree que los virus han jugado un papel importante en la evolución de los organismos celulares.¹⁻³

El 08 de diciembre del 2019 se reportó el primer caso de un paciente con neumonía atípica y posteriormente hubo varios casos hospitalizados en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China.⁴ A partir de muestras del tracto respiratorio de estos pacientes, se secuenció el genoma completo de un nuevo virus de ácido ribonucleico (ARN) del género Betacoronavirus, el virus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). El virus se propagó rápidamente por Wuhan y las zonas vecinas de la provincia de Hubei, a pesar de las rápidas y agresivas intervenciones de salud pública.⁵ El genoma completo del virus se publicó el 05 de enero de 2020.⁶ En los meses siguientes el virus se propagó por todo el mundo y para el 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente una pandemia. Así inicio la pandemia del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus denominado (COVID-19/*coronavirus disease 2019*, por sus siglas en inglés). Sólo para dimensionar el problema y a cinco meses de haber iniciado la pandemia, el 18 de mayo de 2020, ya había cerca de cinco millones de casos y más de 300,000 muertes en 210 países/territorios en todo el mundo.⁷ La pandemia de COVID-19 ha afectado gravemente la salud y la economía mundial.

El origen del virus no es claro hasta el momento. Varios estudios, han mencionado que el SARS-CoV-2 tiene un origen en la vida silvestre, el análisis filogenético de los genomas completos del SARS-CoV-2 indica eventos de transmisión zoonótica, de murciélagos o pangolines a humanos,⁸ probablemente a mediados de noviembre de 2019, tal como ha sucedido con otros virus.

Antes del descubrimiento del SARS-CoV-2, se sabía que sólo seis coronavirus causaban enfermedades en los humanos, cuatro causan infecciones respiratorias endémicas (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 y HCoV-229E) y otras dos cepas zoonóticas conocidas como virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y virus del

síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).⁹ Ambos virus causaron brotes de enfermedades respiratorias mortales en 2002 al 2003 y 2012 al 2015, respectivamente. La caracterización molecular del genoma del SARS-CoV-2 mostró una similitud de secuencia de 79.6% con el SARS-CoV y de 96% con el RaTG13 bat-CoV,¹⁰ apoyando que los murciélagos (*Rhinolophus affinis*) pudieron haber actuado como reservorio de la cepa original del SARS-CoV-2.⁸ Aunado a ello, el análisis de la proteína estructural ORF3a del SARS-CoV-2 reveló dominios proteicos altamente conservados dentro de sus homólogos de algalia, pangolín y murciélagos-CoV similares al SARS-CoV.¹¹

El SARS-CoV-2 posee un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, (29.9Kb) esférico y envuelto. Su genoma codifica para 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) y 4 proteínas estructurales; pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N).^{12,13} La proteína S, tanto en el SARS-CoV como en el SARS-CoV-2, se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)¹⁴ del hospedero para llevar a cabo la infección. Sin embargo, la proteína S en el SARS-CoV-2 tiene una afinidad de unión entre 10 y 20 veces mayor que la del SARS-CoV,¹⁵ además de que posee una mayor variabilidad en su secuencia,¹⁶ esto probablemente le confiera una mayor capacidad de infección. En este sentido, el SARS-CoV-2 se transmite mediante la diseminación de aerosoles. La transmisión por gotículas respiratorias puede producirse cuando una persona está en contacto estrecho (en un espacio no mayor a un metro) con una persona infectada que presenta o no síntomas respiratorios, o bien, si está hablando o cantando; en estas circunstancias, las gotículas respiratorias que contienen el virus pueden llegar a la boca, la nariz o los ojos de una persona expuesta y esto podría causar una infección. Además, podría producirse transmisión por contacto indirecto si un hospedero expuesto tiene contacto con un objeto o una superficie contaminados (transmisión por fómites) y entra en contacto con sus mucosas. El virus afecta principalmente a las personas mayores con enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades respiratorias crónicas y cáncer. Los síntomas clínicos comunes de COVID-19 incluyen, entre otros, fiebre, desarrollo de tos seca, mialgia/fatiga, disnea, dolores de cabeza y neumonía.¹⁰

MUTACIONES DEL SARS-CoV-2

La tasa de mutación en los virus de ARN es extremadamente alta, tal es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de influenza, algunos estudios sugieren que muchos virus de ARN generan de 10^{-4} a 10^{-6} errores por nucleótido agregado, lo que equivale aproximadamente a una mutación por genoma en cada ciclo de replicación.¹⁷

La alta tasa de mutación de los virus de ARN puede ser explicada en parte por las ARN polimerasas dependientes de ARN (RdRp) que en general no tienen un mecanismo para corregir errores, una excepción a esta regla son los Nidovirus, incluidos los coronavirus que sí tienen esta actividad, y por lo tanto, una menor tasa de mutación,¹⁸ lo que explica parcialmente por qué los coronavirus tienen genomas más grandes que la mayoría de los virus de RNA. A pesar de esta menor tasa de mutación se han descrito un aproximado de 12,000 variantes generadas por cambios de base en el genoma viral,¹⁹ esto probablemente relacionado a los altos niveles de contagio y en consecuencia altos niveles de replicación viral que aumentan la probabilidad de que una mutación ocurra y permanezca.

Las partículas virales producidas durante una infección teóricamente podrían generar todas las mutaciones puntuales posibles y muchas combinaciones de mutaciones dobles durante cada ciclo de replicación. Incluso una secuencia molecular definida se transforma rápidamente en una colección de secuencias relacionadas cuando se introduce en una célula.²⁰ La teoría de la evolución sugiere que está en juego un fenómeno de “seguridad” por el cual, a pesar del posible impacto negativo de la mutación en cada individuo, el resultado global es positivo para la población,²¹ esto significa que en poblaciones grandes, la presión de selección eliminará rápidamente mutantes poco viables, y la secuencia más adecuada dominará en el espectro de todas las mutaciones generadas, acompañada de frecuencias muy bajas de numerosas mutantes con viabilidad intermedia, esto asegura que las poblaciones virales puedan generar y mantener mutaciones que les permitan adaptarse rápidamente a los cambios en el entorno generando lo que conocemos como variantes virales.²²

El SARS-CoV-2 también posee una enzima que se equivoca, pero comparado con el VIH o influenza son pocos los errores.^{19,23} Sin embargo, se equivoca lo suficiente como para formar variantes que le permitan tener ciertas “ventajas”. En el contexto molecular en los virus, la tasa de mutación es la frecuencia con la que se cometen errores durante la replicación del genoma viral, los errores se definen como el cambio de una base nitrogenada en el ARN durante el proceso de adición de nucleótidos; esto se traduce en un cambio de aminoácido que, dependiendo de sus características fisicoquímicas, puede alterar la estructura y función de las proteínas virales.²⁴ Por otro lado, cada vez que surgen estas pequeñas diferencias genéticas, en ocasiones, estos pequeños cambios no tienen efecto, ni interés alguno, pero en otras le confieren al virus un mayor potencial de transmisión, cargas virales más altas, mayor letalidad, además de permitirles evadir la respuesta inmunológica.²⁵ Al mismo tiempo, estas mutaciones, permiten dividir al SARS-CoV-2 en distintos grupos genéticos o cla-

dos.²⁶ O bien, algunas mutaciones específicas definen los grupos genéticos virales o linajes que circulan actualmente a nivel global.²⁷ Por diversos procesos de microevolución y presiones de selección, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales, generando diferencias al interior de cada linaje, el resultado de ello es la formación de variantes.²⁸

Es importante mencionar que la denominación de clado, linaje, variante, etcétera es arbitraria y no corresponde a una jerarquía taxonómica oficial, es decir, no interviene el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), quien es el órgano máximo que lleva a cabo la correcta clasificación de los virus.

REPOSITORIOS DE SECUENCIAS DE AISLADOS CLÍNICOS DEL MUNDO

La respuesta de salud pública a la COVID-19 se ha visto facilitada por los esfuerzos sin precedentes de los científicos que comparten datos de secuencias de aislados clínicos en todo el mundo. El GeneBank del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés) y la Iniciativa Global para Compartir todos los Datos de Influenza (GISAID, por sus siglas en inglés)²⁹ han servido como los repositorios principales para las secuencias del genoma completo del SARS-CoV-2. Por el momento, la base de datos GISAID ha establecido que la población de SARS-CoV-2 consta de seis clados principales: G, GH, GR, L, S y V²⁶ (Figura 1). Existe un número creciente de estudios sobre la variabilidad genética del SARS-CoV-2 en relación con el genoma de referencia. Hasta el momento se han cargado más de 100,000 secuencias en las bases de datos y éstas han permitido estimar la tasa de mutación del virus. El análisis mutacional más completo publicado hasta el momento ($n > 48.800$ genomas completos de SARS-CoV-2) informó un promedio de 7.23 mutaciones por muestra, en relación con el genoma de referencia de Wuhan NC_045512.2.³⁰

LINAJES DE SARS-CoV-2

Se ha descrito un sistema de nomenclatura dinámica para el SARS-CoV-2 para facilitar la epidemiología en tiempo real que revela vínculos entre brotes mundiales que comparten genomas virales similares. En la raíz de la filogenia del SARS-CoV-2 hay dos linajes denominados A y B.²⁷ Aunque los virus del linaje B se secuenciaron y publicaron primero,²⁵ es probable que el linaje A sea mucho más antiguo, ya que comparte dos variantes distintivas con los virus del murciélago. Otras designaciones de linajes vinculan nuevas variantes a poblaciones geográficamente distintas. Algunos de los primeros linajes se han asignado a ubicaciones geográficas, incluido A.1 en el estado de Washington, brote

en EUA, B.1 en el brote italiano, luego en otras partes de Europa y B.1.1 es el principal linaje europeo que fue difundido por todo el mundo.²⁷ Sin embargo, muchos de los principales linajes están ahora presentes en la mayoría de los países, lo que indica que la mayoría de los casos locales fueron introducciones independientes del virus.³¹

CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES DE SARS-CoV-2

Las variantes genéticas del SARS-CoV-2, han estado emergiendo y circulando por el mundo durante toda la pandemia del COVID-19 y se dividen en tres clases:

1. Variante de interés
2. Variante de preocupación
3. Variante de gran consecuencia

Las **variantes de interés** son aquellas que poseen marcadores genéticos específicos asociados a las mutaciones que afectan al gen que codifica para la proteína S, ya que esta proteína interacciona con el receptor celular de la ECA2, lo que podría afectar a su transmisibilidad. Además, al ser la proteína más expuesta, es también la más antigénica, es decir sobre la que actúan los anticuerpos. La mayoría de las vacunas utilizan la secuencia que codifica para esta

proteína o la proteína misma, como estrategia para activar el sistema inmune para inducirlo a generar anticuerpos, esta estrategia podría “presionar” al virus a modificarla, lo cual podría resultar en una menor neutralización por los anticuerpos generados contra una infección anterior o la vacunación, una menor eficacia de los tratamientos, posible impacto en el diagnóstico, aumento en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad. Una variante de interés requiere más medidas de salud pública adecuadas, incluida una mejor vigilancia secuencial, una mejor caracterización de laboratorio o investigaciones epidemiológicas para evaluar con qué facilidad se propaga el virus a otras personas, la gravedad de la enfermedad, la eficacia de los tratamientos y si las vacunas autorizadas actualmente ofrecen protección.

Las **variantes de preocupación**, estas variantes poseen una mayor transmisibilidad, casos más graves de enfermedad, reducción significativa en la neutralización por los anticuerpos generados durante una infección anterior o la vacunación, menor efectividad de los tratamientos o las vacunas, o fallas de detección de diagnóstico. Las variantes de preocupación requieren más acciones de salud pública que las de interés, como la notificación a la OMS en virtud del Reglamento Sanitario Internacional, la notificación a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Estados Unidos), los esfuerzos locales o regionales

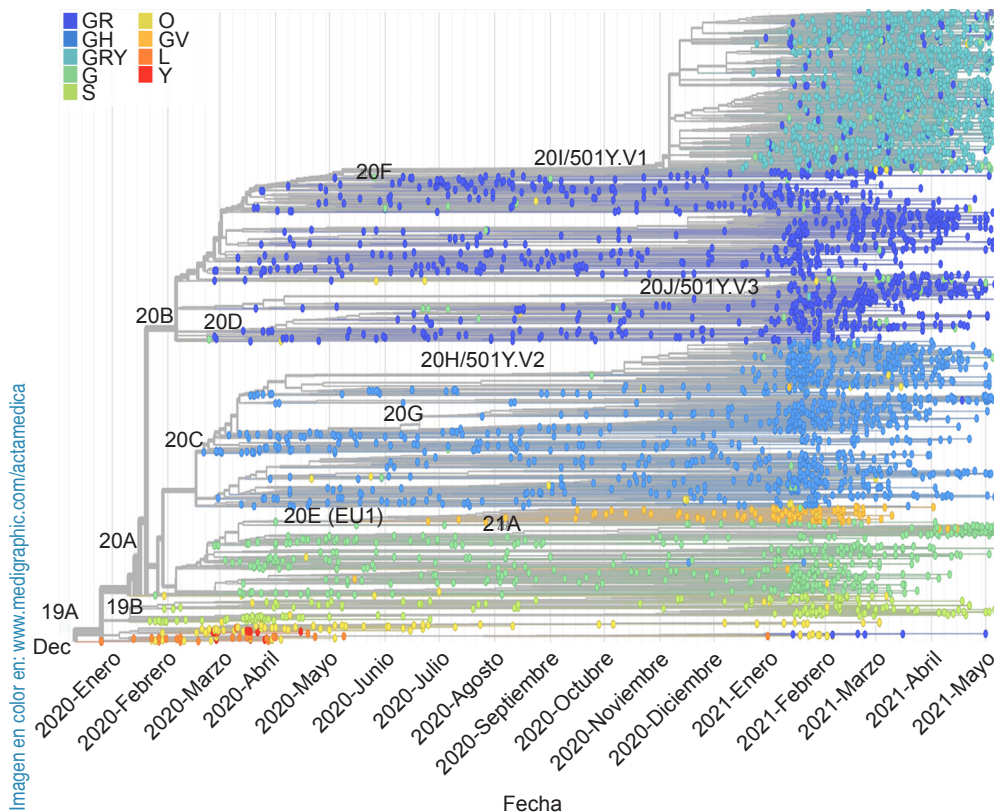


Figura 1:

Filogenia de SARS-CoV-2 en el mundo (obtenido de GISAID).

Imagen en color en: www.medigraphic.com/actamedica







| | Variantes de interés | | | | Variantes de preocupación | | | |
|--|---|---|--|---|---|---|--|--|
| | B.1.617 | Eta | Iota | Zeta | Alpha | Beta | Gamma | Epsilon |
| Linaje | Kappa (B.1.617.1), Delta (B.1.617.2) y B.1.617.3 | (B.1.525) | (B.1.526) y B.1.526.1 | (P.2) | (B.1.1.7) | (B.1.351) | (P.1) | (B.1.427 y B.1.429) |
| País de primera detección | India | Reino Unido/Nigeria | Estados Unidos (Nueva York) | Brasil | Reino Unido | Sudáfrica | Japón/Brasil | Estados Unidos (California) |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Fecha de primera detección | Octubre 2020 | Diciembre 2020 | Octubre 2020 | Abril 2020 | Septiembre 2020 | Octubre 2020 | Noviembre 2020 | Abril 2020 |
| Número de mutaciones en la proteína espiga (s) | 11 | 5 | 12 | 6 | 10 | 7 | 11 | 6 |
| Cambios genéticos reportados | T19R G142D L452R E484Q D614G P681R D950N R158G T478K E154K Q1071H | A67V E484K D614G Q677H F888L | D80G F157S L452R D614G T791I T859N D950H T95I D253G S477N E484K A701V | T95I D253G S477N E484K D614G A701V | N501Y E484K S494P A570D D614G P681H T716I S982A D1118H K1191N | K417N E484K N501Y D80A D215G D614G A701V | K417T E484K L18F T20N P26S D138Y R190S N501Y D614G H655Y T1027I | L452R D614G S13I W152C L452R D614G |
| Atributos | a) Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{65,66} b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁹ | a) Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{65,66} b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁹ | a) Sensibilidad reducida a la combinación de tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab. Sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas ⁶⁵ b) Se dispone de tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales ⁶⁶ Neutralización reducida por sueros de convalecientes y postvacunación ^{22,24} c) Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{66,65} d) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁹ | a) Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{65,66} b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁹ | a) Aproximadamente 50% de aumento en la transmisión ⁴³ b) Posible aumento de la gravedad en función de las hospitalizaciones y las tasas de letalidad ⁷⁰ c) Sin impacto en la susceptibilidad a los tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{65,66} d) Impacto mínimo en la neutralización por sueros de convalecencia y postvacunación ^{44,46,47,71-73} | a) Aproximadamente 50% más de transmisión ⁶⁷ b) Disminución significativa de la susceptibilidad a la combinación del tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab ⁶⁵ pero se encuentran disponibles otros tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ⁶⁶ c) Neutralización reducida por sueros convalecientes y postvacunación ^{44,46,47,71-73} | a) Disminución significativa de la susceptibilidad a la combinación del tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab ⁶⁵ pero se encuentran disponibles otros tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ⁶⁶ b) Neutralización reducida por sueros de convalecientes y postvacunación ⁶⁷ c) Se dispone de tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales ⁶⁶ d) Neutralización reducida por sueros de convalecientes y postvacunación ⁶⁸ | a) Aproximadamente 20% más transmisibilidad ⁶⁸ b) Disminución moderada de la susceptibilidad a la combinación de bamlanivimab y etesevimab. Sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas de esta disminución ⁶⁵ c) Se dispone de tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales ⁶⁶ d) Neutralización reducida por sueros de convalecientes y postvacunación ⁶⁸ |

Figura 2: Variantes del virus SARS-CoV-2.

para controlar la propagación, el aumento de las pruebas o la investigación para determinar la eficacia de las vacunas y los tratamientos contra la variante (Figura 2).

Las **variantes de gran consecuencia** muestran una clara evidencia de que las medidas de prevención o médicas han reducido significativamente su efectividad con respecto a las variantes que circularon previamente. Pueden presentar un fallo en el diagnóstico, una reducción significativa en la efectividad de las vacunas, una cantidad desproporcionadamente alta de casos de infección en vacunados, o muy baja protección inducida por las vacunas contra la enfermedad grave una reducción significativa en la susceptibilidad a múltiples tratamientos aprobados o con autorización de uso de emergencia, casos más graves de enfermedad clínica y aumento de las hospitalizaciones. Una variante de gran consecuencia requiere una notificación obligada a la OMS de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional, notificar a los CDC, anunciar estrategias para prevenir o contener la transmisión, y brindar recomendaciones para actualizar los tratamientos y las vacunas. Afortunadamente, hasta el momento, **no** hay variantes del SARS-CoV-2 que alcancen el nivel de gran consecuencia.

En las nuevas variantes se vigila principalmente el número de mutaciones y en qué parte del genoma del virus se están llevando a cabo, es decir a qué proteína viral afectan principalmente; si aumenta rápidamente su frecuencia entre la población, si presenta las mismas mutaciones que otras variantes y si se extienden en áreas donde ya hay un alto nivel de inmunidad contra el SARS-CoV-2, ya sea por la infección y/o por altas coberturas de vacunación. Sólo la vigilancia y la investigación demostrarán si estas nuevas variantes pasan de una categoría a otra y que tanto estas nuevas variantes modifican la infectividad, transmisibilidad y evasión del sistema inmune del hospedero.³¹⁻³⁷

VARIANTES DE SARS-CoV-2 EN MÉXICO

En México, el 27 de febrero de 2020 se detectó el primer caso de SARS-CoV-2, correspondiente a una persona que viajó de regreso a México desde Italia, y que estuvo en contacto directo con un caso confirmado de SARS-CoV-2.³⁸ Actualmente se puede analizar el perfil epidemiológico del COVID-19 en el país.¹⁹

Los análisis realizados por investigadores mexicanos confirmaron que ha habido múltiples eventos de introducción de infecciones independientes en México por parte de viajeros en el extranjero. También encontraron evidencia de una transmisión local temprana de variantes que tienen una mutación específica (H49Y) en la proteína S, que podría usarse como marcador molecular para seguir la propagación viral dentro del país.³⁹ Las variantes de interés o preocupación que se han presentado en México hasta

mayo del 2021 corresponden a las variantes de Gran Bretaña (B.1.1.7), Estados Unidos/California (B.1.429 y B.1.427), Brasil (P.1 y P.2), Sudáfrica (B.1.351) e India (B.1.617).

La OMS, los CDC, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) y la comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE) en colaboración con Universidades y otras agencias de salud pública en México a través del Consorcio Mexicano para vigilancia genómica y otras agencias en el mundo, están monitoreando la situación muy de cerca. Se está trabajando para detectar y caracterizar las variantes virales que puedan presentarse y representen un mayor problema de Salud Pública. En este sentido, desde la identificación inicial del SARS-CoV-2 y hasta el 22 de marzo de 2021, se han compartido, a nivel mundial, más de 845,000 secuencias genómicas completas a través de bases de datos de acceso público como NCBI y GISAID,²⁹ lo que permite conocer muy de cerca las variantes de interés y preocupación que hasta el momento se han detectado en el mundo. La capacidad de monitorear la evolución viral casi en tiempo real tiene un impacto directo en la respuesta de salud pública a la pandemia de COVID-19, permitiendo identificar cambios en los patrones epidemiológicos, o en la virulencia o en la disminución de la eficacia terapéutica, entre otros (Figura 3).

A continuación, se describen las variantes de interés y preocupación que se han detectado en México y varios países del mundo. Así mismo, la OMS ha propuesto, a partir de junio del 2021, una nueva nomenclatura para las distintas variantes del SARS-CoV-2; denominando, de ahora en adelante, a las variantes con las letras del alfabeto griego:

VARIANTE ALFA (501Y.V1, B.1.1.7 O BRITÁNICA)

A principios de septiembre y mediados de noviembre se reportó una variante del SARS-CoV-2 de linaje 501Y que co-circulaba en Gales con la variante silvestre, sin embargo, ésta no generó mayor preocupación, ya que nunca superó el 2% en secuenciaciones dentro de la región.⁴⁰ El 14 de diciembre de 2020 se reportó nuevamente una variante de linaje 501Y en Reino Unido después denominada "B.1.1.7" por la CDC y, desde entonces, ésta se ha convertido en la variante de predominio en varios países, incluidos Reino Unido y Estados Unidos⁴¹ y en enero 2021 ya había sido reportada en 45 países.⁴² Esta variante, también llamada "VOC 202012/01" o "20B/501Y.V.1" se catalogó como "de preocupación" por ser una variante de SARS-CoV 2 con mayor transmisibilidad y probablemente una reducción variable del efecto de las vacunas.³¹

La variante en cuestión contiene 17 mutaciones en comparación con la forma silvestre del virus, ocho de las cuales se encuentran en la proteína S por lo cual la transmisibilidad

de esta variante está aumentada. Al haber mutaciones en la proteína S se modifica la afinidad al receptor que permite entrar al virus al cuerpo humano (ECA2r/ACE2r). Dentro de las mutaciones en proteína S destaca "N501Y" (por la cual inicialmente se denominó así al linaje de las variantes inglesas detectadas) que afecta la conformación del ligando aumentando la afinidad de unión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) humana y que posteriormente ha sido identificada en otras variantes de preocupación. D614G, E484K, S494P, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H y K1191N son otras sustituciones de la proteína S o espiga detectadas en la variante B.1.1.7, que apoyan su introducción al hospedero y han ayudado a asociarla con una mayor entrada e infección viral eficiente. También la delección de la posición 69 a 70 se ha observado en otras variantes de SARS-CoV-2, incluida VOC202012/01, y ha sido relacionada con el escape inmunológico en personas inmunocomprometidas y fallas en ciertos estuches diagnósticos para el gen de la glicoproteína S.

Así pues, se ha demostrado que B.1.1.7 es transmitida con mayor eficacia que otras variantes y se han hecho especulaciones acerca de la posible razón del rápido aumento en la transmisibilidad de ésta basadas en la dinámica de medidas sanitarias y casos reportados dentro de Reino Unido,⁴³ sin embargo, las siguientes pueden ser extrapoladas a la situación global:

1. Aumento en la carga viral de personas infectadas con esta variante.
2. Un periodo más largo de diseminación viral, que implica que una persona infectada con la variante VOC 202012/01 puede ser contagiosa por mayor tiempo que las infectadas con otras variantes.
3. VOC202012/01 podría tener un tiempo de reproducción más corto que implica mayor tasa de crecimiento en menor tiempo.
4. La neutralización por anticuerpos postvacunales de ChAdOx1 (AstraZeneca) fue nueve veces menor contra la variante B.1.1.7, pero la eficacia de la vacuna contra la infección sintomática fue similar para los linajes B.1.1.7 y los no B.1.1.7.⁴⁴
5. No se mostraron cambios significativos en la neutralización de suero postvacunal de la fase 1 con mRNA-1273 (Moderna).⁴⁵
6. Usando suero postvacunal con mRNA-1273 (Moderna), suero postvacunal con NVX-CoV2373 (Novavax) y suero convaleciente se determinó que la neutralización a la variante B.1.1.7 se mantiene sensible, aunque moderadamente reducida (dos veces menor en promedio).⁴⁶ También se publicó que existen algunos anticuerpos monoclonales que son menos efectivos para el dominio de unión al receptor de la proteína S (disminución de neutralización reportada) sin embargo otros anticuerpos específicos siguen intactos, por lo tanto, se concluyó que B.1.1.7 no es una variante de escape para neutralización total.
7. B.1.1.7 es resistente a ciertos anticuerpos monoclonales contra el dominio N Terminal de la proteína S,

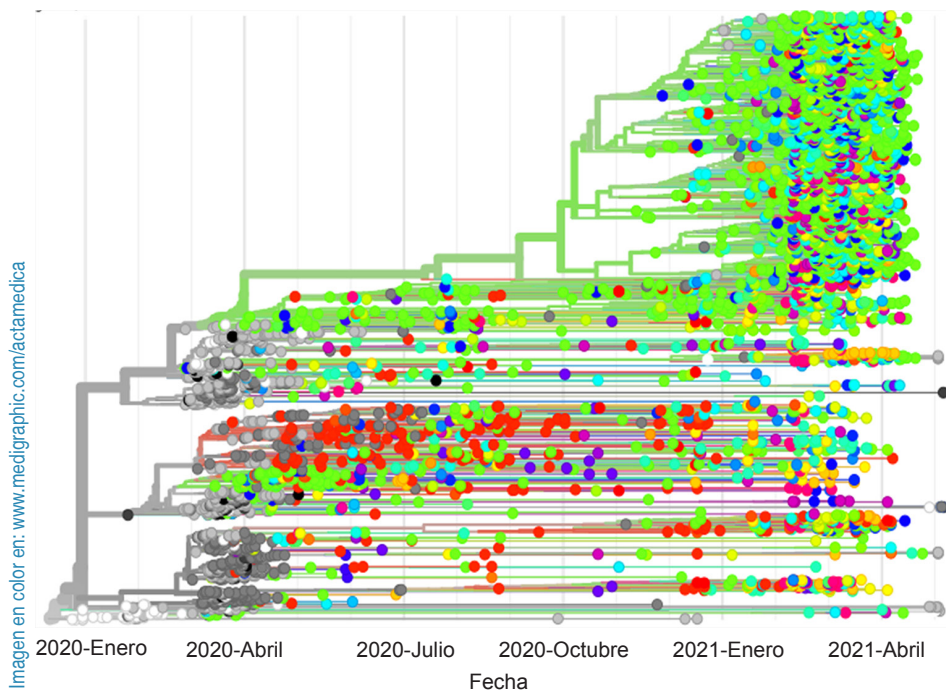


Figura 3:

Filogenia del SARS-CoV-2 en México (obtenido de GISAID).

relativamente resistente a algunos anticuerpos contra el dominio de unión al receptor, pero no disminuyó la neutralización de plasma convaleciente de personas previamente infectadas con SARS-CoV-2 desde principios de la pandemia.⁴⁷

Por último, se comprobó que no existen diferencias significativas en la sintomatología ni duración de la enfermedad para la variante B.1.1.7 en comparación con otras. También se reportó que la reinfección no es más probable en presencia de la variante B.1.1.7 a partir de la inmunidad desarrollada por previa infección con otras variantes, ya que las re-infecciones reportadas se asociaron al aumento regional de casos en general más que al aumento regional de infecciones con B.1.1.7.^{10,48}

VARIANTE BETA (501Y.V2, B.1.351 O SUDAFRICANA)

La epidemia por COVID-19 en Sudáfrica es por mucho la más grande en el continente africano, con más de 785 mil individuos infectados y más de 20 mil muertes reportadas hasta finales de noviembre del 2020.⁴⁹ En la región Nelson Mandela Bay, se identificó una variante del virus SARS-CoV-2 en Sudáfrica, los estudios preliminares no mostraron evidencia de que esta variante causara una enfermedad más severa,⁵⁰ sin embargo revisando el estado del arte en la literatura podemos encontrar algunas características importantes. Actualmente esta variante se ha detectado en 85 países con 15,160 casos reportados. En México, para el mes de mayo, se han reportado cuatro casos.⁵¹

En la variante sudafricana de SARS-CoV-2 (501Y.V2) se han identificado ocho mutaciones en la proteína espiga al compararla con la secuencia identificada por primera vez en Wuhan, de estas ocho mutaciones tres se encuentran en el dominio de unión al receptor (K417N, E484K and N501Y).¹⁵ La mutación N501Y fue previamente descrita en el Reino Unido (B.1.1.7) mostrando un potencial para modificar la interacción virus-receptor, de tal manera que podría aumentar la velocidad a la que éste se transmite, esto debido al sitio donde ocurre el cambio de aminoácido, que es en el asa de unión que se forma al generarse un puente de hidrógeno al momento de la interacción de la proteína espiga con el receptor de la ECA2.⁵²

Algunos estudios en modelos animales muestran que esta mutación incrementa la afinidad por el receptor de la ECA2, haciendo más estable la interacción proteína-proteína. La mutación E484K no es tan frecuente, sólo se ha detectado en 0.02% de las secuencias que se han analizado fuera de Sudáfrica. E482K se encuentra en el sitio de unión al receptor e interacciona con el residuo "hot-spot" de hECA2. Algunos estudios muestran evidencia de que esta mutación puede aumentar ligeramente la energía libre de unión estabilizando la interacción.⁵³

K417 es un residuo que interacciona con el residuo D30 en hACE2 formando un puente salino.⁵² Esta interacción es la diferencia más notable en el complejo RBD-hACE2 de SARS-CoV y SARS-CoV-2, sin embargo, estudios estructurales muestran que esta mutación tiene un impacto mínimo sobre la afinidad de la proteína viral por el receptor.⁵³

Al igual que para otras variantes de SARS-CoV-2, no se conoce el impacto de las terapias actuales, sin embargo, análisis *in vitro* de plasma convaleciente obtenido de sujetos previamente infectados con el SARS-CoV-2 ancestral, mostraron neutralización contra esta variante,⁵⁴ sin embargo, *in vivo* se encontró una reducción en la neutralización por terapia por anticuerpos monoclonales, suero convaleciente y suero postvacunación.⁵⁵

En cuanto a la eficacia de las vacunas contra 501YV2, la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) no generó protección contra COVID leve y moderado en personas infectadas con la variante sudafricana.⁵⁶ Las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna mostraron neutralización reducida.⁵⁷ Algunas compañías farmacéuticas han decidido reemplazar la secuencia original con la secuencia 501YV2 para encontrar mejores respuestas de neutralización. Sin embargo, aún no se sabe con exactitud si dicha variante puede generar reacciones cruzada para otras variantes.⁵⁸

VARIANTE GAMMA (501Y.V3, P.1 O BRASILEÑA)

En la ciudad brasileña de Manaus, capital del estado del Amazonas, un estudio en donantes de sangre indicaba que, para octubre de 2020, 76% (95% CI 67-98) de la población ya había sido infectada por SARS-CoV-2, estadísticas que se repitieron en otras localidades amazónicas.⁵⁹

En teoría, la tasa de propagación del SARS-CoV-2 en Manaus estaría por encima del umbral de la inmunidad de rebaño (67%), estimando un número básico de reproducción (R0) del virus de 3.4. Sin embargo, en enero de 2021, la ciudad experimentó un incremento abrupto en el número de hospitalizaciones por COVID-19. Entre las posibles explicaciones, se postuló la posibilidad de que linajes mutantes del virus circulando en esta segunda ola, tuvieran una transmisibilidad mayor que las cepas observadas el año anterior, como ya se había advertido previamente en el caso de la variante británica B.1.1.7.⁵⁹

Así, el 12 de enero de 2021 se identificó por primera vez una variante descendiente del linaje B.1.1.28 que circulaba en la región,⁶⁰ la cual contenía un patrón genético único, por lo que fue denominada P.1.⁶¹ Ésta se considera una "variante de preocupación" de acuerdo con los criterios del CDC,³¹ puesto que se ha registrado evidencia de una mayor transmisibilidad y disminución en la efectividad de anticuerpos monoclonales y anticuerpos humanos obteni-

dos de suero convaleciente, así como de suero de sujetos vacunados.⁵⁷

La variante P.1 destaca por poseer 11 mutaciones de sustitución de aminoácidos en su proteína S: K417T, E484K, y N501Y en su sitio de unión al receptor (RBD), L18F, T20N, P26S, D138Y y R190S en el dominio N-terminal, V1176F, y H655Y cerca del sitio de anclaje de la furina (una proteasa de la célula huésped).⁵⁷ Algunas de estas mutaciones tienen una correlación sólida con el incremento en la transmisibilidad y altas incidencias de reinfección en segundos brotes en regiones previamente afectadas por la pandemia.

La mutación N501Y, por ejemplo, puede presentarse con o sin la delección de aminoácidos $\Delta 69/\Delta 70$. Los virus con la mutación, pero sin la delección, mostraron ser 10% (6-13%) más transmisibles que el linaje silvestre 501N, mientras que aquellos con la delección llegaron a serlo hasta en 75% (70-80%).⁴⁰

Otra de las mutaciones más relevantes en esta variante, la E484K, se localiza en el sitio de unión a los anticuerpos de la proteína S, lo cual confiere una ventaja al virus para reducir la capacidad de éstos de inhibir su entrada a la célula.⁶²

La frecuencia de la mutación E484K dentro de los linajes B.1.1.28 en general fue de 13%, mientras que en el linaje P.1 en particular fue del 100%, mismo caso que con la mutación N501Y, lo que significa que en ambas mutaciones son características representativas de la misma.

La variante brasileña comparte con la del Reino Unido la mencionada mutación N501Y en la proteína S, y una delección en ORF1b (del 11288-11296). Por otra parte, con la variante descubierta en Sudáfrica comparte tres mutaciones en la proteína S: K417N, E484K, y N501Y. Ambas también tienen la misma delección en ORF1b.⁶¹ Con base en dicha sustitución N501Y mutante, que comparten estas tres, se les conoce también como 501Y.V1 a la variante británica, 501Y.V2 a la sudafricana, y 501Y.V3 a la brasileña.

Se cree que las mutaciones y delecciones compartidas entre estas tres variantes podrían haberse desarrollado de forma totalmente independiente, y se han asociado con el incremento acelerado de casos en regiones en donde las tasas de infección previas se estima que podrían haber sido muy altas en el pasado.

La resistencia a la inhibición de la entrada a la célula mencionada anteriormente y asociada a la mutación E484K se demostró en un estudio en EUA con anticuerpos monoclonales que habían demostrado su utilidad para este fin, en el cual esta variante mostró una resistencia completa hacia los anticuerpos REGN10989 y Bamlanivimab, y parcial hacia el Casirivimab. Igualmente, experimentos con fármacos inhibidores a partir de ECA2 soluble mostraron una menor sensibilidad mediada por la proteína S de las variantes, comparada con el tipo silvestre.⁶²

Esta situación llevó a la interrogante de la capacidad neutralizante del plasma convaleciente en comparación contra el tipo silvestre del virus. Los experimentos mostraron que siete de cada nueve muestras de plasma inhibieron la entrada de la variante P.1 mediada por la proteína S con una menor eficiencia que con el tipo silvestre, sugiriendo que los individuos infectados previamente contra este tipo estarían sólo parcialmente protegidos contra la variante P.1.

Pruebas similares se llevaron a cabo con la vacuna BNT162b2 desarrollada por Pfizer y BioNTech, tras un esquema completo de doble inoculación en 15 sujetos, tras los cuales se determinó que los sueros mostraron una correcta inhibición contra el tipo silvestre en todos los casos, mientras que en 12 de 15 sueros se detectó una marcada reducción en la inhibición de la entrada mediada por la proteína S de la variante P.1 en comparación con el tipo silvestre.⁶²

Estos hallazgos concuerdan con otro estudio sobre la misma variante, puesto que señala una resistencia importante de P.1 a la neutralización por plasma convaleciente, la cual es 6.5 veces inferior a la ejercida por el mismo plasma convaleciente sobre el tipo silvestre del SARS CoV-2, y moderada contra el suero postvacunal: el cual ofrece una neutralización 2.2 veces menor en comparación con el tipo silvestre en sujetos que recibieron el esquema completo de la vacuna mRNA-1273 de Moderna, y 2.8 veces inferior en el caso de la vacuna BNT162b2 de Pfizer y BioNTech.⁵⁷

VARIANTE B.1.617 (INDIA), VARIANTE KAPPA (S:154K, B.1.617.1, INDIA LINAJE 1), VARIANTE DELTA (S:478K, B.1.617.2, INDIA LINAJE 2) Y VARIANTE B.1.617.3

El 30 de abril de 2021, la India registró 401,993 nuevos casos de infección por SARS-CoV-2 en 24 horas, lo que marcó el décimo día consecutivo con más de 300,000 contagios, y la convirtió en el primer país en el mundo en llegar a tales cifras. Desde el 20 de octubre del 2020 se había identificado en el país asiático una variante con una composición genética propia, a la que se le asignó el linaje B.1.617 (con sub-linajes 1, 2 y 3), actualmente considerada por la OMS una "variante de interés",³³ sin embargo, no está completamente esclarecido si ésta presenta una mayor transmisibilidad, letalidad, o escape a los anticuerpos que la conviertan en una "Variante de preocupación", y se necesita mayor investigación para determinar su impacto en el surgimiento de dicho incremento dramático de casos en esta segunda ola de contagios en la India.

En total, esta variante posee hasta 23 mutaciones de sustitución de aminoácidos en comparación con el tipo silvestre del virus, de las cuales siete se encuentran en la proteína S. De ellas, cuatro (L452R, D614G, P681R, y E484Q) han acaparado la atención de la comunidad

científica por su posible relevancia epidemiológica, particularmente dos: la L452R y la E484Q, ambas previamente conocidas, pero nunca vistas juntas en un solo linaje, lo cual incrementa las dudas sobre su posible contribución a un mayor riesgo epidemiológico.³³

Estudios moleculares en la mutación E484Q han mostrado que ésta mantiene un enlace hidrofóbico estable con un dominio de la ECA2 celular, mientras que la mutación L452R crea un enlace hidrofílico con su par correspondiente en la misma enzima humana. El análisis estructural del efecto de ambas en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S viral indica que provocan un decremento en las interacciones tanto intermoleculares como intramoleculares en comparación con el tipo silvestre del SARS-CoV-2, sin embargo, la modificación mencionada de un residuo L452 hidrofóbico (en el tipo silvestre) a un residuo 452R hidrofílico (en el tipo mutante B.1.6179), parece ayudar a la estabilización de todo el complejo en su interacción con las moléculas de agua. Esta sustitución L452R, previamente identificada en otras variantes como la B.1.427 o B.1.429, está asociada a una mayor transmisibilidad, y la reducción en la neutralización viral por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales, así como se ha reportado una reducción moderada en la neutralización en sueros postvacunales dentro de EUA. De hecho, un estudio reciente mostró que la mutación L452R redujo o abolió la capacidad neutralizante de 14 de 35 anticuerpos monoclonales, incluyendo tres que se encuentran en pruebas de fase clínica. Otro estudio evidenció que la mutación L452R puede escapar con mayor facilidad de la inmunidad celular condicionada por el HLA-24 e incrementar su infectividad.⁶³ La mutación P681R se encuentra adyacente al sitio de anclaje a la furina, y junto con otras mutaciones podría incrementar la capacidad de unión de la proteína S a la célula hospedera, y con ello promover la transmisibilidad del virus. Algunos otros estudios han relacionado la mutación E484Q con mayor resistencia o “escape” a la neutralización por anticuerpos de suero convaleciente.

Con respecto a la eficacia del suero convaleciente o algunas vacunas frente a esta nueva variante aún no se conoce mucho. Sin embargo, los estudios ya han comenzado y, en uno de ellos, se ha mostrado que tanto el suero convaleciente como el suero postvacunal con BBV 152 (Covaxin) en fase 2 fueron neutralizantes frente a las variantes de linaje B.1.617; esto tomando en cuenta que ambas muestras fueron pequeñas (menos de 30 participantes cada una) y que el suero convaleciente estudiado fue de individuos previamente infectados con las variantes B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.2 y B1. Se observó una neutralización dos veces menor para la variante B.1.617 en comparación a la que se reportó con la cepa prototipo B1 (D614G) y la variante B.1.1.7 de SARS-CoV-2. Sin embargo, resultados similares

se han observado en estudios con vacunas y variantes distintas y aún se considera una neutralización vigorosa.⁶⁴ También conviene informar que los casos analizados en la ciudad de Maharashtra con la variante B.1.617 fueron casos asintomáticos o casos con síntomas leves como fiebre de bajo grado, tos y dolor de garganta y en el grupo de casos sintomáticos nunca se reportaron casos severos-críticos.

Hasta la fecha se ha reportado la variante en 21 países y no en todos los casos se ha presentado en personas previamente infectadas o vacunadas. También es importante recalcar que el estudio con suero postvacunal previamente mencionado se realizó con la vacuna proveniente de la farmacéutica “Bharat Biotech International Limited” con sede en India: BBV 152 (Covaxin). Ésta es una vacuna de virión completo de SARS-CoV-2 inactivado formulada con un adyuvante (agonista de TLR 7/8) con la intención de potenciar la inmunidad a largo plazo⁵ y su mecanismo de acción no es el mismo al utilizado en las vacunas con mayor distribución mundial, por lo que son necesarios más estudios con otras vacunas y muestreos más grandes para poder tener una visión heterogénea de la variante en cuestión.

REFERENCIAS

- Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* 2005; 13 (6): 278-284.
- Koonin EV, Senkevich TG, Dolja, V. V. The ancient virus world and evolution of cells. *Biol Direct.* 2006; 1: 29.
- Feschotte C, Gilbert C. Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology. *Nature Reviews Genetics.* 2012; 13: 283-296.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review.* 2020; 7: 1012-1023.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239-1242.
- COVID Live Update: 160,502,246 Cases and 3,334,380 Deaths from the Coronavirus-Worldometer. Available in: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine.* 2020; 26: 450-452.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24: 490-502.
- Zhou P, Yang XL, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 270-273.
- Issa E, Merhi G, Panossian B, Salloum T, Tokajian S. SARS-CoV-2 and ORF3a: nonsynonymous mutations, functional domains, and viral pathogenesis. *mSystems.* 2020; 5 (3): e00266-20.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579: 265-269.
- Von Brunn A, Teepe C, Simpson JC, Pepperkok R, Friedel CC, Zimmer R et al. Analysis of intraviral protein-protein interactions of the SARS coronavirus ORF3. *PLoS One.* 2007; 2: e459.

14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395: 565-574.
15. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*. 2020; doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
16. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010; 2: 1804-1820.
17. Sanjuán R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral mutation rates. *J Virol*. 2010; 84 (19): 9733-9748.
18. Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biol*. 2011; 8: 270-279.
19. GISAID-hCoV19 Variants. Available in: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
20. Domingo E. Rapid evolution of viral RNA genomes. *J Nutr*. 1997; 127: 958S-961S.
21. Elena SF. RNA virus genetic robustness: possible causes and some consequences. *Curr Opin Virol*. 2012; 2 (5): 525-530.
22. Lauring AS, Frydman J, Andino R. The role of mutational robustness in RNA virus evolution. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11 (5): 327-336.
23. Grubaugh ND, Petrone ME, Holmes EC. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nature Microbiology*. 2020; 5: 529-530.
24. Peck KM, Lauring AS. Complexities of viral mutation rates. *J Virol*. 2018; 92 (14): e01031-17.
25. Fraser C, Lythgoe K, Leventhal GE, Shirreff G, Hollingsworth TD, Alizon S et al. Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. *Science*. 2014; 343: 1243727.
26. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, Hill V, McCrone JT, Ruis C et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020; 5: 1403-1407.
27. Koyama T, Platt D, Parida, L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ*. 2020; 98 (7): 495-504.
28. Abram ME, Ferris AL, Shao W, Alvard WG, Hughes SH. Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication. *J Virol*. 2010; 84 (19): 9864-9878.
29. Mercatelli D, Giorgi FM. Geographic and genomic distribution of SARS-CoV-2 mutations. *front. Microbiol*. 2020; 11.
30. Van Dorpa L, Acmana M, Richard D, Shawd LP, Ford CE, Ormond L et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020; 83: 104351.
31. CDC. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. Centers for disease control and prevention. 2020. Available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
32. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: variantes de SARS-CoV-2 en las Américas.
33. Weekly epidemiological update on COVID-19-27 April 2021. Available in: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2021>
34. CDC. Cases, Data, and Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance.html>
35. World Health Organization. *Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)*. (2020).
36. WHO|SARS-CoV-2 Variant-United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. WHO. Available in: <http://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/en/>
37. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *PNAS*. 2020; 117: 9241-9243.
38. Unidad de inteligencia Epidemiológica y Sanitaria (UIES). *Secretaría de prevención y promoción de la salud. Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (COVID-19)*. 2020.
39. Taboada B, Vazquez-Perez JA, Muñoz-Medina JE, Ramos-Cervantes P, Escalera-Zamudio M, Boukadida C et al. Genomic analysis of early SARS-CoV-2 variants introduced in Mexico. *J Virol*. 2020; 94 (18): e01056-01020.
40. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill*. 2021; 26 (1): 2002106.
41. Galloway SE. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage-United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (3): 95-99.
42. O'Toole Áine. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y.V2-Preprint. *Virological*. 2021; Available in: <https://virological.org/t/tracking-the-international-spread-of-sars-cov-2-lineages-b-1-1-7-and-b-1-351-501y-v2/592>
43. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021; 372: 9.
44. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021; 397: 1351-1362.
45. Wu K, Werner AP, Moliva JJ, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants-Preprint. *bioRxiv*. 2021; doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
46. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines-Preprint. *bioRxiv* [Preprint]. 2021; 29: 2021.01.27.428516. doi: 10.1101/2021.01.27.428516.
47. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021; 593 (7857): 130-135.
48. Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *The Lancet Public Health*. 2021; 6: e335-e345.
49. Tegally H, Wilkinson E, Lessells RJ, Giandhari J, Pillay S, Msomi N et al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. *Nature Medicine*. 2021; 27: 440-446.
50. Makoni M. South Africa responds to new SARS-CoV-2 variant. *Lancet*. 2021; 397 (10271): 267.
51. GISAID-hCoV19 Variants. Available in: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
52. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020; 581: 215-220.
53. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell*. 2020; 182: 1295-1310.e20.
54. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuisen B et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 622-625.
55. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2021 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32150360.
56. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med*. 2021; 384 (20): 1885-1898.

57. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, Liu L et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021; 2021.03.01.433466. doi: 10.1101/2021.03.01.433466.
58. Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, Ayres F, Mhlanga D, Oosthuysen B et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. *bioRxiv* [Preprint]. 2021; 2021.03.06.434193. doi: 10.1101/2021.03.06.434193. Update in: *N Engl J Med*. 2021; 384 (22): 2161-2163. Available in: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.06.434193> doi: 10.1101/2021.03.06.434193.
59. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021; 397: 452-455.
60. Firestone MJ. First identified cases of SARS-CoV-2 Variant P.1 in the United States-Minnesota, January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70: 346-347.
61. Faria NR, Morales CI, Candido D, Moyses FLA, Andrade PS, Coletti TM et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings-SARS-CoV-2 coronavirus/nCoV-2019 Genomic Epidemiology-Preprint. *Virological*. 2021; Available in: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manauas-preliminary-findings/586>
62. Hoffmann M, Arora P, Grob R, Seidel A, Hornich BF, Hahn AS et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021; 184: 2384-2393.e12.
63. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India-Preprint. *bioRxiv*. 2021; 2021.04.22.440932, doi: 10.1101/2021.04.22.440932.
64. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, Nyayanit DA et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees-Preprint. *bioRxiv*. 2021; 2021.04.23.441101, doi: 10.1101/2021.04.23.441101.
65. FDA. *Fact sheet for health care providers emergency use authorization of bamlanivimab and etesevimab 02092021*. Available in: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
66. FDA. *Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab)*. Available in: <https://www.fda.gov/media/145611/download>
67. Pearson CAB, Russell TW, Davies N, Kucharski AJ, CMMID COVID-19 working group, W John Edmunds & Rosalind M Eggo. Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa. CMMID Repository. 2021. Available in: <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
68. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv*. 2021; doi: 10.1101/2021.03.07.21252647.
69. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021; 29: 463-476.e6.
70. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. GOV. UK. Available in: <https://www.gov.uk/government/groups/new-and-emerging-respiratory-virus-threats-advisory-group>.
71. Edara VV, Floyd K, Lai L, Gardner M, Hudson W, Piantadosi A et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. *medRxiv*. 2021; doi: 10.1101/2021.02.02.21250799.
72. Collier DA, De Marco A, Ferreira IAT, Meng B, Datir RP, Walls AC et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021; 593: 136-141.
73. Inc N. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. *GlobeNewswire News Room*. 2021. Available in: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/28/2166253/14446/en/Novavax-COVID-19-Vaccine-Demonstrates-89-3-Efficacy-in-UK-Phase-3-Trial.html>