

Importancia del genoma y de la proteína espiga del SARS-CoV-2 en la inmunopatogénesis de la COVID-19 y en la eficacia de las vacunas

Importance of the SARS-CoV-2 genome and spike protein in the immunopathogenesis of COVID-19 and in the efficacy of vaccines

Silvia Jiménez-Morales¹, Carlos J. Pérez-Amado¹, Isela Montúfar-Robles², José M. Fragoso³, Iván S. Aranda-Urbe⁴, David A. Ramos-Puga², Ángel E. Martínez-Flores² y Julián Ramírez-Bello^{5*}

¹Laboratorio de Genómica del Cáncer, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México; ²Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México; ³Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ⁴Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma del Estado de Quintana Roo, Quintana Roo; ⁵Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México. México

Resumen

Los coronavirus (CoV) causan enfermedades respiratorias y entéricas leves, graves o críticas, pudiendo ocasionar la muerte del paciente. Debido a la alta conectividad entre naciones y a la transmisión, actualmente la COVID-19 representa un verdadero problema de salud pública en todo el mundo. El CoV-2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) apareció a finales de diciembre de 2019 en Wuhan, China, y en marzo de 2020 la COVID-19 fue declarada pandemia. En esta revisión se describen las características del genoma y de la proteína espiga del SARS-CoV-2, su papel en la inmunopatogénesis de la COVID-19, la tormenta de citocinas, la actividad citotóxica inducida por células T y la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 mediada por células B, así como la eficacia de algunas vacunas, tomando en cuenta las mutaciones presentes en la proteína espiga.

Palabras clave: SARS-CoV-2. ACE2. COVID-19. Mutaciones. Respuesta inmunitaria. Vacunas.

Abstract

Coronavirus (CoV) infections cause respiratory and enteric diseases with clinical manifestations ranging from faint to severe, even lead to death of patients. High connectivity between nations and infectivity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), represent a global health problem as the coronavirus disease 19 (COVID-19). This CoV-2 that cause SARS, which appeared in Wuhan, China, in December 2019 originated COVID-19 and declared as pandemic a few months posterior its appearance. In this review, the genomic and spike protein characteristics of SARS-CoV-2, the role of SARS-CoV-2 in the COVID-19 pathogenesis, cytokine storm, the role of cytotoxic T and B cells against SARS-CoV-2, as well as the vaccines efficacy (taking into account mutations in the spike protein) are described.

Keywords: SARS-CoV-2. ACE2. COVID-19. Mutations. Immune response. Vaccines

*Correspondencia:

Julián Ramírez-Bello

E-mail: dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-11-2022

Fecha de aceptación: 19-11-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000547

Cir Cir. 2023;91(2):268-276

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), causada por el coronavirus (CoV) 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), fue reportada en diciembre de 2019 en Wuhan, capital de Hubei, China¹, y declarada pandemia en marzo de 2020. Hasta el 17 de noviembre de 2022 se han reportado 632,953,782 infectados y 6,593,715 muertes en todo el mundo². El primer CoV humano, identificado en 1965 y tomado en imagen por microscopía electrónica en 1967, se asoció con síntomas leves como resfriado común³; desde entonces hasta ahora, siete de ellos infectan a los humanos, siendo el SARS-CoV reportado en China en 2002, el del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV, *Middle East respiratory syndrome*) identificado en 2012 en Arabia Saudita, y el SARS-CoV-2 los más patogénicos⁴. Recientes estudios han ayudado a conocer al virus y el papel que desempeña en la COVID-19; sin embargo, nuevas mutaciones han generado variantes de preocupación (VOC, *variants of concern*) que muestran mayor capacidad de transmisión y evasión de la respuesta inmunitaria⁵. El objetivo de esta revisión es describir el papel del genoma y de la proteína espiga (S, del inglés *spike*) del SARS-CoV-2 en la COVID-19, en la tormenta de citocinas, en la actividad de las células T y B, en la evasión del sistema inmunitario y en la eficacia de algunas vacunas tomando en cuenta las mutaciones en la proteína S.

Origen del SARS-CoV-2

Algunos CoV (familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y género *Betacoronavirus*) han adquirido, a través del tiempo, la capacidad de infectar humanos¹. Los HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 causan resfriados comunes o enfermedades respiratorias leves, en comparación con SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, los cuales pueden producir infecciones pulmonares, neumonía, dificultad respiratoria y potencialmente la muerte del paciente^{1,3-5}. El MERS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten una secuencia nucleotídica idéntica al CoV del murciélago *Taphozous perforatus*^{1,5}, que junto con el pangolín han sido propuestos como intermediarios de transmisión e infección hacia el humano¹. Su origen podría tener tres escenarios: 1) el ancestro viral se

incubó por décadas en los murciélagos acumulando mutaciones que promovieron la transmisión, 2) un ancestro poco virulento permaneció latente hasta que adquirió nuevas mutaciones aumentando su virulencia, o 3) el SARS-CoV-2 permaneció circulante en un hospedero intermediario hasta la transmisión a los humanos^{1,4,5}.

Genoma

El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un RNA de cadena sencilla y de sentido positivo, con 29,881 pares de bases, se organiza en 14 marcos abiertos de lectura (ORF, *open read frame*), codificando 4 proteínas estructurales, 16 no estructurales (NSP, *non-structural proteins*) y 9 accesorias, involucradas en la infección y la liberación viral^{6,7}. Sus ORF están flanqueados por regiones no traducidas en los extremos 5' y 3'; el primero es adyacente a una secuencia líder y el segundo contiene una cola poliadénilada^{6,7}. Los ORF 1a y 1b constituyen casi dos tercios del genoma y codifican para 16 NSP. El ORF1a (NSPs 1-11) participa en la expresión del genoma viral, codificando dos proteinasas. El ORF1b (NSPs 12-16) produce la polimerasa de RNA-dependiente de RNA (RdRp, *RNA-dependent RNA polymerase*), una helicasa (NSP13), una exonucleasa (NSP14), una endorribonucleasa (NSP15) y una metiltransferasa (NSP16). El resto de los ORF producen las proteínas S, E, M y N y 9 accesorias (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9b y 9c) (Fig. 1)^{6,7}. Durante la replicación del genoma se generan mutaciones con una tasa estimada de 2.9 a 3.7×10^{-6} /nt/ciclo. El gen S muta 4-5 veces más que el resto del genoma⁵⁻⁷. La RdRp parece no tener efecto en la corrección y la eliminación de mutaciones^{5,6}.

Proteínas estructurales

La proteína N, la más abundante en el SARS-CoV-2, cuenta con un dominio amino y carboxilo terminal (NTD y CTD, *N-terminal domain* y *C-terminal domain*, respectivamente), se une al RNA viral y ayuda en la entrada y en las interacciones celulares después de la fusión viral⁶. La proteína E tiene un NTD, un dominio hidrófobo y un CTD, con un peso de 8-12 kDa, y está involucrada en el ensamblaje y la liberación del virus: las viroporinas⁶. La proteína M proporciona la morfología al virión y participa en el andamiaje y el ensamblaje⁸. La proteína S, encargada de reconocer y unirse con el receptor humano

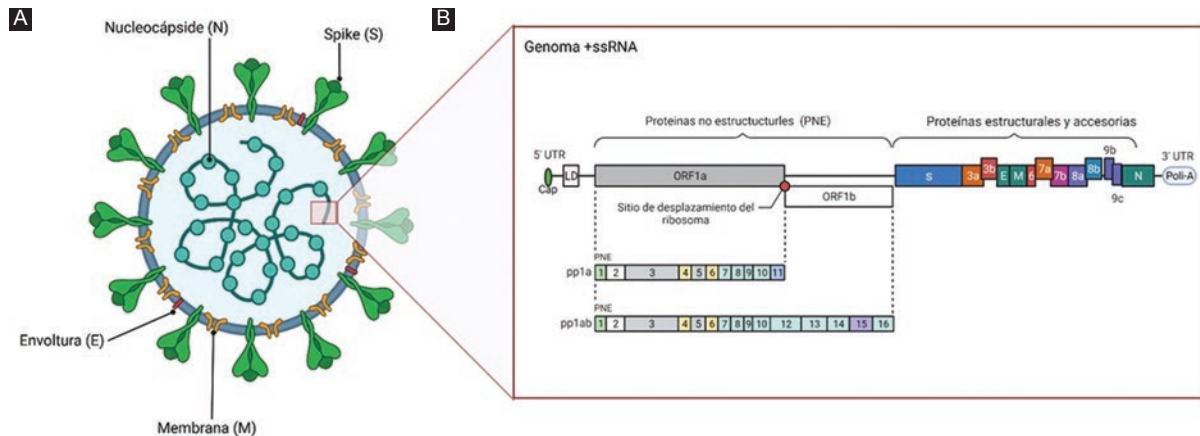


Figura 1. Estructura y organización genómica del SARS-CoV-2. **A:** se esquematizan las proteínas estructurales S, M, E y N, que forman al SARS-CoV-2. **B:** se representa la estructura del genoma del virus. El RNA monocatenario de sentido positivo (+ssRNA) se divide en marcos abiertos de lectura (ORF; open reading frame) que codifican para proteínas no estructurales (PNE), proteínas estructurales y accesorias. Las PNE se codifican por ORF1a y ORF1b mediante un mecanismo de desplazamiento del ribosoma (ribosomal frameshift mechanism) en el gen 1b que da lugar a las poliproteínas pp1a y pp1ab, las cuales son posteriormente procesadas por proteasas virales para producir 16 proteínas. LD: secuencia líder (leader sequence); PP1: poliproteína 1 (polyprotein 1); UTR: región no traducida (untranslated region).

ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), cuenta con 1273 aminoácidos (aa) (con un peso de 180-200 kDa) divididos en las subunidades 1 (S1) y 2 (S2), y en el NTD, un dominio transmembrana y con un NTD, y su forma activa es un trímero^{6,7}. La S1 (1-685 aa) contiene el péptido señal (1-13 aa), el NTD (14-305 aa), el RBD (319-541 aa) y los subdominios SD1 y SD2. El RBD es blanco de neutralización por anticuerpos que bloquean la interacción con ACE2. La S2 (686-1273 aa) contiene el péptido de fusión (788-806), el HR1 (*heptapeptide repeat sequence 1*) (912-984 aa), el HR2 (1163-1213 aa), el dominio TM (1213-1237 aa) y el dominio CT (1237-1273 aa), y posee aa de anclaje y fusión con la membrana celular del hospedero⁷.

Proteína S, ACE2 y proteasas

En la infección por SARS-CoV-2, diversas proteasas escinden la proteína S a través de dos sitios: el de furina, localizado entre la S1 y S2, y el S2', localizado en la S2 y reconocido por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2, *transmembrane serine protease 2*) (Fig. 2 A), la cathepsina L (CTSL, *cathepsin L*) (Fig. 2 A) y la elastasa de neutrófilos^{9,10}. La escisión por furina promueve la entrada del SARS-CoV-2 (Fig. 2) al inducir su fusión con la membrana hospedera, TMPRSS2 escinde la proteína S en la superficie celular e induce su unión con la célula humana (Fig. 2). CTSL lo hace en el endosoma/endolisosoma tardío (Fig. 2)⁹.

La interacción de las proteínas S/ACE2 induce cambios en la S2, exponiendo el sitio de escisión S2'; así, la endocitosis libera el péptido de fusión e inicia la formación del poro y la infección en las células humanas¹⁰⁻¹². ACE2, expresado en las vías aéreas inferiores, el epitelio bronquial superior y nasal, el intestino delgado, el músculo cardíaco, etc., introduce el SARS-CoV-2 en las células pudiendo afectar estos órganos^{6,7,11}. El genoma viral en la célula debe traducirse en los ribosomas para producir partículas virales, y así, replicado su genoma y traducidas sus proteínas, se translocarán al retículo endoplásmico rugoso y al complejo de Golgi, donde se ensamblará.

Inmunidad innata y tormenta de citocinas

El SARS-CoV-2 y sus variantes generan diferentes signos y síntomas en 3 a 14 días, causando dolor de cabeza, pecho y cuerpo, fiebre, dificultad para respirar, fatiga, tos seca, pérdida del sentido del gusto, etc. Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan COVID-19 grave o crítica, como lesiones respiratorias, choque séptico y muerte¹¹. La respuesta inmunitaria comienza cuando el SARS-CoV-2 entra a la célula; dependiendo de diferentes circunstancias puede evadir, atenuar o inducir el ataque inmunitario innato, pudiendo activar vías de señalización inflamatorias, incluyendo la del factor nuclear kappa B (involucrada en la producción de citocinas proinflamatorias) y la de JAK/STAT (involucrada en la transcripción de

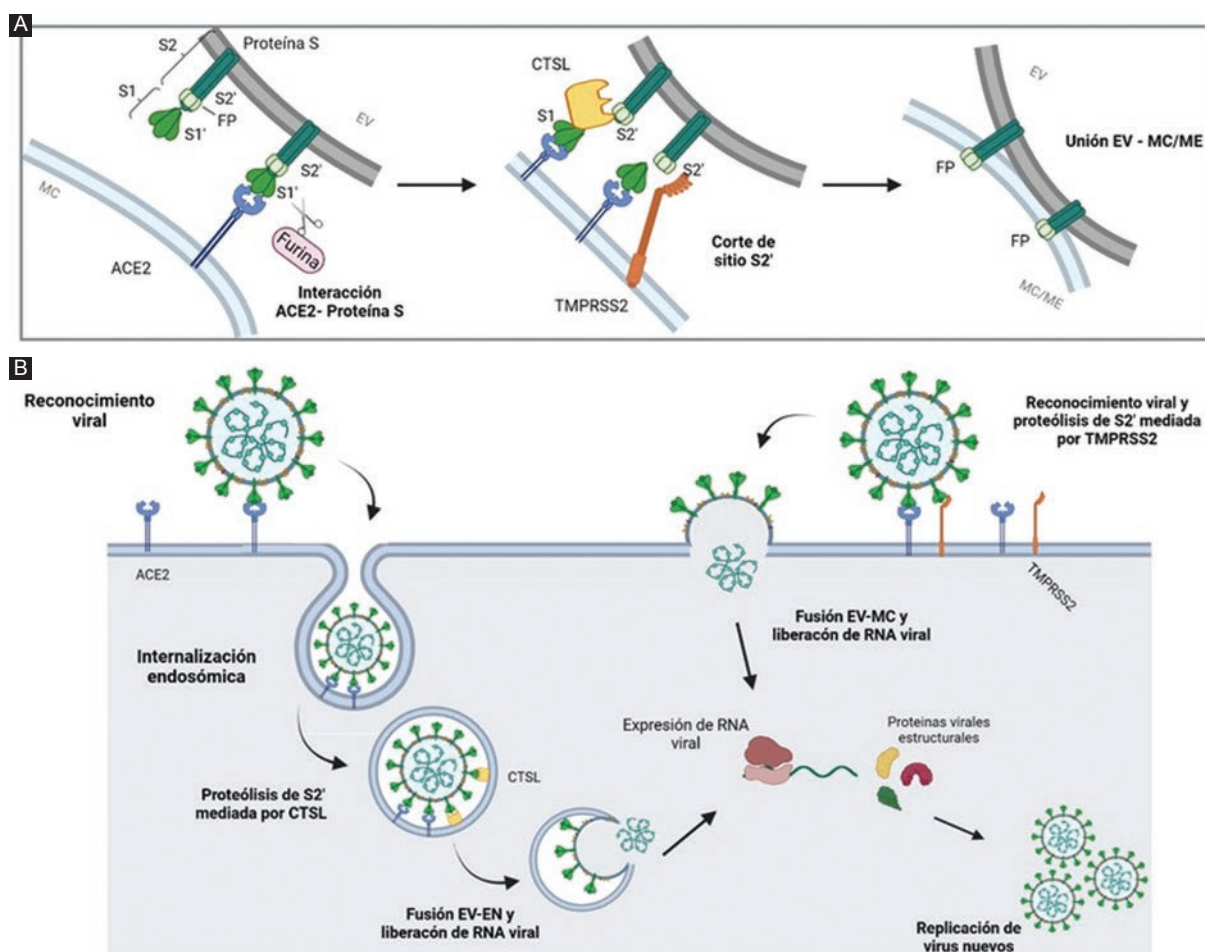


Figura 2. Mecanismos de reconocimiento e internalización celular de SARS-CoV-2. **A:** el reconocimiento viral está mediado por la interacción de la subunidad S1 de la proteína viral S y su receptor humano; la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, angiotensin-converting enzyme 2) en la célula hospedera. La unión ACE2-proteína S induce el corte proteolítico en S1' mediada por furina y expone el sitio de corte S2', favoreciendo el reconocimiento de proteasas (TMPRSS2, CTSL). La escisión deja descubierto el péptido de fusión (FP) de la proteína S, la cual se une a la MC o la ME promoviendo la fusión membranal. **B:** la internalización del SARS-CoV-2 puede ser por vía del reconocimiento S1-ACE2 que promueve la formación de endosomas (izquierda), donde la catepsina L (CTSL, cathepsin L) corta el sitio S2' dando lugar a la fusión de la envoltura viral con la membrana endosomal. Si en la superficie celular se encuentra expresada la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2, transmembrane serine protease 2), la envoltura viral y la membrana celular se fusionan, liberando el RNA viral en el citoplasma (derecha). El RNA viral es replicado y expresado en el citoplasma, donde eventualmente se realiza el ensamblaje de nuevos virus. CM: membrana celular (cell membrane); EV: envoltura viral (viral envelope); FP: péptido de fusión (fusion peptide); ME: membrana endosomal (endosomal membrane); EN: envoltura nuclear.

genes estimulados por interferón), entre otras¹³. Las células epiteliales de las vías aéreas, al ser infectadas, liberan virus e infectan otras células. En esta etapa, los macrófagos derivados de monocitos o las células dendríticas activan un mecanismo de defensa de eliminación viral, produciendo una respuesta inmunitaria mediada por citocinas, quimiocinas, etc.^{13,14}; sin embargo, algunos pacientes liberan descontroladamente citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento, etc., generando una tormenta de citocinas asociada con fiebre y mialgias en casos leves o con hiperinflamación, neumonía,

dificultad respiratoria aguda, alteraciones cardiovasculares y fallo multiorgánico en casos críticos^{13,14}. El factor de necrosis tumoral, el interferón, el factor de crecimiento estimulante de colonias granulocíticas, el factor transformante beta y el factor de crecimiento de hepatocitos son determinantes en el «síndrome de liberación de citocinas» durante la COVID-19. Altos niveles de interferón se relacionan con dolor de cabeza, escalofríos, mareos y fiebre¹⁴. Los neutrófilos, los macrófagos, los linfocitos, las células endoteliales y epiteliales, los fibroblastos, etc., a través de diferentes citocinas pueden generar

cicatrización de los pulmones y la muerte del paciente con COVID-19¹⁴.

Inmunidad adaptativa, linfocitos T y B

Los linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) eliminan células infectadas por virus. Se ha observado que los pacientes con COVID-19 que contaron con CTL y que respondieron a péptidos virales mostraron mejores resultados clínicos¹⁵, mientras que los que mostraron disminución significativa de estas células tuvieron una enfermedad más grave¹⁶. Los CTL reconocen péptidos antigénicos de las proteínas S, M o N, lo que sugiere que este tipo de inmunidad tiene igual o mayor relevancia que la de anticuerpos¹⁵. Se ha observado una activación robusta de los CTL en los 10-12 días después de la administración de la primera vacunación¹⁵. Alteraciones de los CTL, como una baja expresión de la proteína perforina, están asociadas a una forma grave de COVID-19¹⁷.

Los linfocitos B representan la respuesta inmunitaria adaptativa de mayor importancia en la protección contra el SARS-CoV-2, dado que producen anticuerpos específicos contra una secuencia de aa del RBD inducidos por las vacunas o por la infección natural; sin embargo, variaciones en los aa ocasionadas por mutaciones hacen que los anticuerpos no identifiquen con la misma exactitud las diferentes variantes de SARS-CoV-2, disminuyendo su efecto neutralizante¹⁸. Los linfocitos B generan memoria y, así, una segunda infección podría pasar inadvertida dado que los anticuerpos protegerán al individuo durante algunos meses, pero si el RBD tiene diferencias en la secuencia de aa respecto a la cepa o variante que previamente lo infectó, o si la vacuna fue diseñada para cierta cepa o variante, entonces la protección disminuirá. Los anticuerpos IgM, IgG e IgA contra el SARS-CoV-2 lo neutralizarán y erradicarán^{19,20}. Títulos altos de IgG están asociados con un retraso en la depuración de SARS-CoV-2 y con una COVID-19 grave. El tiempo de protección mediada por anticuerpos en sujetos asintomáticos y en pacientes con COVID-19 moderada oscila entre 3 y 6 meses, con una declinación gradual²¹.

Mutaciones en las VOC y efectos biológicos

El gen S, principal blanco de mutaciones, presentó durante los primeros meses (marzo 2020) de la pandemia en Gran Bretaña la mutación D614G (ácido aspártico

por glicina) (Fig. 3), y 2 meses después fue común en Europa y en diversas partes del mundo. D614G aumentó la capacidad de infección y la carga viral^{22,23}. En septiembre de 2020 se identificó la variante alfa (linaje B.1.1.7) en Gran Bretaña (primera VOC), con 9 mutaciones en la proteína S respecto a la cepa original (Fig. 3). La mutación N501Y en el RBD (asparagina por tirosina) generó una mayor transmisión viral y afinidad para ACE2, así como una menor unión con anticuerpos neutralizantes (Tabla 1)²³. Un mes después se reportó la variante beta o sudafricana (linaje B.1.351), con 10 mutaciones en la proteína S (Fig. 3) en comparación con la cepa original, de las cuales tres fueron localizadas en el RBD: la N501Y, la K417N (lisina por asparagina) y la E484K (ácido glutámico por lisina) (Tabla 1), aumentando la unión con ACE2, la transmisibilidad y la capacidad de evasión a la neutralización por anticuerpos monoclonales²⁴. En diciembre de 2020 apareció la variante gamma o brasileña (linaje B.1.1.248), con 10 mutaciones en la proteína S (Fig. 3) en comparación con la cepa original, presentó a E484K y N501Y y la K417T (lisina por treonina) en el RBD, aumentando la unión con ACE2, la transmisión y el escape a la neutralización por anticuerpos monoclonales²⁵. La variante delta (linaje B.1.617), con 9 mutaciones en la proteína S (Fig. 3), apareció en octubre de 2020 en la India²⁶. Su RBD presentó las mutaciones T478K (treonina por lisina) y L452R (leucina por arginina), mientras que la P681R (prolina por arginina) generó un sitio de escisión para furina. La variante delta fue excepcionalmente infecciosa y mostró una reducción de la neutralización por anticuerpos en las personas vacunadas. La mutación L452R aumentó la estabilidad de la proteína S, la infección y la replicación viral²⁷. La variante ómicron (linaje B.1.1.529), con más de 30 mutaciones en la proteína S (Fig. 3), fue identificada en noviembre de 2021 en Sudáfrica²⁸ y hasta la segunda semana de noviembre de 2022 presentó los linajes BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, BQ.1 y BQ.1.1 (Tabla 1)²⁹. Más de 15 mutaciones fueron reportadas en su RBD (Tabla 1)^{30,31}, contribuyendo a una menor afinidad de la unión de anticuerpos y una mayor evasión al sistema inmunitario, con más riesgo de reinfección, etc.^{30,31}. Los linajes BA.2.12.1 y BA.4/BA.5 aumentaron su capacidad de evasión inmunitaria contra anticuerpos neutralizantes comparados con BA.2³¹. En la tabla 1 se muestran las mutaciones de las VOC.

Mutaciones en el RBD y eficacia de las vacunas

Las vacunas generan anticuerpos específicos, y el cambio de aa contribuye a la evasión del sistema

Tabla 1. Variantes de preocupación, mutaciones en la proteína espiga del SARS-CoV-2 y efecto biológico

Variante	Mutaciones en la proteína espiga					Efectos ^{ref.}
	NTD	RBD	Sitio de furina	Otras	Mutaciones relevantes	
(B.1)				D614G		Aumenta la densidad de la proteína S y la tasa de infección ^{22,23}
Alfa (B.1.1.7)	Δ 69-70 Δ 144	N501Y	P681H	A570D, D614G, T716I, S982A, D1118H	N501Y	10 veces más afín a ACE2 que la cepa original, aumenta la transmisibilidad y la carga viral, y tiene un efecto mínimo en el escape del sistema inmunitario ^{23,30}
Beta (B.1.351)	L18F D80A Δ211 D215G Δ241-243	K417N E484K N501Y		D614G, A701V	E484K	Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario ^{23,24,30}
Gamma (P.1)	L18F T20N P26S D138Y D164G R190S	K417T E484K N501Y		D614G H655Y T1027I	K417T	Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario ^{23,25,30}
Delta (B.1.617.2)	T19R Δ156-157 R158G	L452R T478K	P681R	D614G D950N	L452R	Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario, aumento en la escisión en S1/S ^{26,27,30}
Ómicron (B.1.1.529)	A67V Δ69-70 T95I G142D Δ143-145 L212I Δ211	G339D S371L S373P S375F K417N N440K G446S S477N T478K E484A Q493R G496A Q498R N501Y Y505H		T547K D614G H655Y N679K N764K D769Y N856K Q954H N969K	N501Y E484A	Aumenta la afinidad de unión por ACE ²⁸⁻³¹ Reduce la neutralización del fármaco bamlanivimab ²⁸⁻³¹
Ómicron BA.1/ B.1.1.529.1	A67V Δ69-70 T95I Δ143-145 Δ211 L212I +214EPE	G339D S371L S373P S375F K417K N440K G446S S477N T478K E484A Q493R G496S Q498R N501Y Y505H	P681H	T547K D614G H655Y N679K N764K D796Y N856K Q954H N969K L981F		Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario ²⁸⁻³¹
Ómicron BA.2/ B.1.1.529.2	T19I Δ24-26 A27S G142D V213G	G339D S371F S373P S375F T376A D405N R408S K417N N440K S477N T478K E484A Q493R Q498R	P681H	D614G H655Y N679K N764K D796Y Q954H N969K		Aumenta la transmisibilidad respecto a BA.1 en un 30% y presenta un mejor escape de anticuerpos y mayor evasión del sistema inmunitario ²⁸⁻³¹

(Continúa)

Tabla 1. Variantes de preocupación, mutaciones en la proteína espiga del SARS-CoV-2 y efecto biológico (continuación)

Variante	Mutaciones en la proteína espiga					Efectos ^{ref.}
	NTD	RBD	Sitio de furina	Otras	Mutaciones relevantes	
Ómicron BA.3/ B.1.1.529.3		N501Y Y505H				Aumenta la transmisibilidad, presenta un mejor escape de anticuerpos y mayor evasión del sistema inmunitario ²⁸⁻³¹
	A67V	G339D	P681H	D614G		
	Δ69-70	S371L/F		H655Y		
	T95I	S373P		N679K		
	G142D	S375F		N764K		
	Δ143-145	D405N		D796Y		
	Δ211	K417N		Q954H		
	L212I	N440K		N969K		
	+214EPE	G446S				
		S477N				
		T478K				
		E484A				
		Q493R				
		Q498R				
Ómicron BA.4/ B.1.1.529.4		N501Y Y505H				Aumenta la transmisibilidad, la evasión del sistema inmunitario y el escape de anticuerpos en comparación con BA.2 en individuos vacunados o que fueron infectados por BA. ²⁸⁻³¹
	T19I	G339D	P681H	D614G		
	Δ24-26	S371F		H655Y		
	A27S	S373P		N679K		
	Δ69-70	S375F		N764K		
	G142D	T376A		D796Y		
	V213G	D405N		Q954H		
		R408S		N969K		
		K417N				
		N440K				
		L452R				
		S477N				
		T478K				
		E484A				
Ómicron BA.5/ B.1.1.529.5		F486V				Aumenta la transmisibilidad, la evasión del sistema inmunitario y el escape de anticuerpos en comparación con BA.2 en individuos vacunados o que fueron infectados por BA. ²⁸⁻³¹
		Q498R				
		N501Y				
		Y505H				
	T19I	G339D	P681H	D614G		
	Δ24-26	S371F		H655Y		
	A27S	S373P		N679K		
	Δ69-70	S375F		N764K		
	G142D	T376A		D796Y		
	V213G	D405N		Q954H		
		R408S		N969K		
		K417N				
		N440K				
		L452R				
		S477N				
		T478K				
		E484A				
		F486V				
		Q498R				
		N501Y				
		Y505H				

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2 (*angiotensin-converting enzyme 2*); NTD: dominio N-terminal (*N-terminal domain*); RBD: dominio de unión al receptor (*receptor binding domain*).

inmunitario y la reducción de su afinidad para unirse con anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2¹⁸⁻²⁰. Las vacunas elaboradas con una secuencia de aa de la cepa original no generan anticuerpos específicos

contra las VOC, por lo que su eficacia disminuye. La vacuna de Pfizer-BioNTech presentó una eficacia del 95% contra la cepa original y del 89.5% y el 75% para alfa y beta, respectivamente, al día 14 después de la

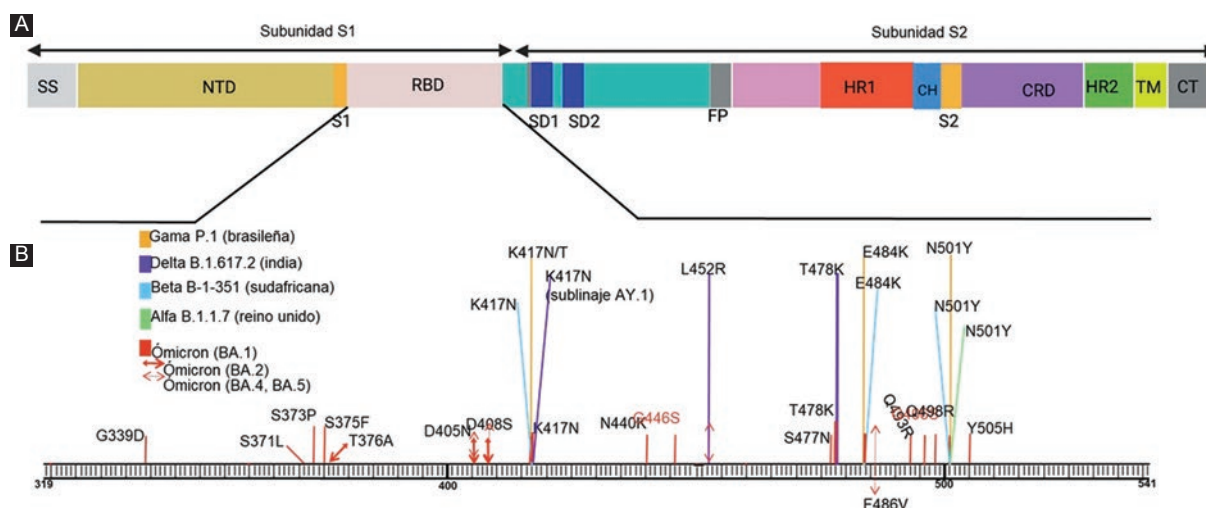


Figura 3. Mutaciones identificadas en las variantes de preocupación (VOC, variant of concern). **A:** estructura de la proteína S (spike). **B:** mutaciones localizadas en el dominio de unión al receptor (RBD, receptor binding domain) de las VOC alfa, beta, gamma, delta y ómicron. Se indica el cambio de aminoácidos en cada mutación y su posición en la proteína. Letra en rojo indica las mutaciones en ómicron, letra en mostaza muestra las mutaciones en gamma, letra color violeta muestra las mutaciones en delta, letra en azul muestra las mutaciones en beta y letra en verde indica las mutaciones en alfa. CH: hélice central (central helix); CRD: dominio de conexión (conector domain); CT: cola citoplasmática (cytoplasmic tail); FP: péptido de fusión (fusion peptide); HR1: región heptada 1 (heptad repeated 1); HR2: región heptada 2 (heptad repeated 2); NTD: dominio amino-terminal (N-terminal domain); S1: subunidad 1 (subunit 1); S2: subunidad 2 (subunit 2); SD1: subdominio 1 (subdomain 1); SD2: subdominio 2 (subdomain 2); SS: secuencia señal (signal sequence); TM: dominio transmembrana (transmembrane domain).

segunda dosis. La protección para ingresar de manera grave o crítica a los hospitales fue del 97.5%³². Para la variante delta, la eficacia fue del 59% después de 14 días de la primera dosis, del 66% en los días 21-27 después de la primera dosis y del 90% en los días 7-21 después de la segunda dosis. Contra los síntomas de COVID-19 la eficacia fue del 57% en los días 14-20 después de la primera dosis, del 82% en los días 21-27 después de la primera dosis y del 93% en los días 7-21 después de la segunda dosis³³. La eficacia contra la variante ómicron (41%) fue muy reducida con dos dosis, pero con la tercera dosis aumentó para la admisión hospitalaria al 85% a los 3 meses y disminuyó al 55% después de ese periodo³³. La eficacia de la vacuna AztraZeneca (ChAdOx1-S) después de dos dosis para las variantes alfa y delta fue del 74.5% y del 67.0%, respectivamente³⁴, con una eficacia reducida contra la enfermedad sintomática por ómicron con dos dosis³⁴. Finalmente, nuevas investigaciones han mostrado un aumento en la protección contra las diferentes VOC si el individuo recibe distintas vacunas o la combinación de ellas³⁵.

Conclusiones

La pandemia por SARS-CoV-2 representa actualmente un verdadero problema de salud en todo el

mundo. Hasta hoy no se ha logrado detener la transmisión debido a la gran cantidad de mutaciones presentes en el RBD, las cuales confieren al virus mayor capacidad de transmisión, evasión del sistema inmunitario, disminución de la neutralización de los anticuerpos, etc. Los estudios recientes muestran que las personas infectadas previamente con una variante o subvariante tendrán una alta probabilidad de reinfectarse con otras variantes, lo que indica la relevancia de la generación de nuevas vacunas y la inmunización total de la población mundial.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los investigadores que arduamente generan conocimiento relacionado con el SARS-CoV-2 y la COVID-19.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Al-Awwal N, Dweik F, Mahdi S, El-Dweik M, Anderson SH. A Review of SARS-CoV-2 disease (COVID-19): pandemic in our time. *Pathogens*. 2022;11:368.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Situation by Region, Country, Territory & Area. Disponible en: <https://covid19.who.int/table>
- Mahase E. Covid-19: coronavirus was first described in The BMJ in 1965. *BMJ*. 2020;369:m1547.
- Abdelghany TM, Ganash M, Bakri MM, Qanash H, Al-Rajhi AMH, Elhusieny NI. SARS-CoV-2, the other face to SARS-CoV and MERS-CoV: future predictions. *Biomed J*. 2021;44:86-93.
- Voskarides K. SARS-CoV-2: tracing the origin, tracking the evolution. *BMC Med Genomics*. 2022;15:62.
- Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:685-700.
- Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41:1141-9.
- Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol*. 2011;174:11-22.
- Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Ramírez-Bello J. Variability in genes related to SARS-CoV-2 entry into host cells (ACE2, TMPRSS2, TMPRSS11A, ELANE, and CTSL) and its potential use in association studies. *Life Sci*. 2020;260:118313.
- Peacock TP, Goldhill DH, Zhou J, Baillon L, Frise R, Swann OC, et al. The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021;6:899-909.
- Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23:3-20.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529-39.
- Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: what goes wrong? *Microb Pathog*. 2021;153:104799.
- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23:186-93.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620-9.
- Cunningham L, Kimber I, Baskett D, Simmonds P, McSweeney S, Tziotziou C, et al. Perforin, COVID-19 and a possible pathogenic auto-inflammatory feedback loop. *Scand J Immunol*. 2021;94:e13102.
- Zheng J, Deng Y, Zhao Z, Mao B, Lu M, Lin Y, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cell Mol Immunol*. 2022;19:150-7.
- Zeng W, Ma H, Ding C, Yang Y, Sun Y, Huang X, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients reveals highly potent neutralizing IgA. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:35.
- Batra M, Tian R, Zhang C, Clarence E, Sacher CS, Miranda JN, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes. *Sci Rep*. 2021;11:3455.
- Castro Dopico X, Ols S, Loré K, Karlsson Hedestam GB. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J Intern Med*. 2022;291:32-50.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020;182:812-27.e19.
- Du Z, Wang L, Yang B, Ali ST, Tsang TK, Shan S, et al. Risk for international importations of variant SARS-CoV-2 originating in the United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:1527-9.
- Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *J Infect*. 2021;82:e8-e10.
- Banho CA, Sacchetto L, Campos GRF, Bittar C, Possebon FS, Ullmann LS, et al. Impact of SARS-CoV-2 Gamma lineage introduction and COVID-19 vaccination on the epidemiological landscape of a Brazilian city. *Commun Med (Lond)*. 2022;2:41.
- Dhawan M, Sharma A, Priyanka, Thakur N, Rajkhowa TK, Choudhary OP. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: mutations, impact, challenges and possible solutions. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;4:2068883.
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596:276-80.
- Chekol Abebe E, Tiruneh G/Medhin M, Behaile T/Mariam A, Asmamaw Dejenie T, Mengie Ayele T, Tadele Admasu F, et al. Mutational pattern, impacts and potential preventive strategies of omicron SARS-CoV-2 variant infection. *Infect Drug Resist*. 2022;15:1871-87.
- Santa Clara Country Public Health. Panel de control de las variantes de COVID-19. <https://covid19.sccgov.org/covid-19-variant-dashboard-spanish>
- Liu H, Wei P, Kappler JW, Marrack P, Zhang G. SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest receptor binding domain mutations and virus infectivity. *Front Immunol*. 2022;13:825256.
- Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med*. 2022;387:86-8.
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med*. 2021;385:187-9.
- Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK, et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:689-99.
- López Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Theillwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med*. 2021;385:585-94.
- Mahase E. Covid-19: mix and match booster vaccination approach offers best protection, study reports. *BMJ*. 2022;377:o1052.