



Traducción

Qué significan las variantes del Coronavirus para el fin de la pandemia The New Yorker¹

Escrito por: Dhruv Khullar¹

Puede consultar la versión original [aquí](#)

El virus está mutando, pero aún podemos vencerlo, una vacuna a la vez.

El pasado mes de marzo, durante la primera oleada de la pandemia, Adriana Heguy se dispuso a secuenciar los genomas del coronavirus. En ese momento, los hospitales de la ciudad de Nueva York se estaban llenando y la capacidad de prueba estadounidense era abismal; la atención se centró en aumentar las pruebas para averiguar quién tenía el virus y quién no. Pero Heguy, directora del Centro de Tecnología del Genoma en Langone Health de la NYU, reconoció que las pruebas de diagnóstico no eran suficientes. El seguimiento de las mutaciones en el código genético del virus sería crucial para comprenderlo. "Nadie estaba prestando atención a la necesidad de secuenciar", dijo Heguy recientemente. "Pensé, no puedo simplemente sentarme aquí y no hacer nada". En cuestión de semanas, su equipo había secuenciado cientos de muestras del virus recolectadas en la ciudad de Nueva York y publicado un artículo con tres hallazgos clave: el virus había estado circulando en la ciudad durante semanas antes del cierre; la mayoría de los casos procedían de Europa, no de China; y la variante que infectaba a los neoyorquinos portaba una mutación, D614G, que los científicos pronto confirmaron que la hacía mucho más contagiosa que el virus original aislado en Wuhan.

Los esfuerzos de Heguy fueron profundos. El mundo ahora se enfrenta a un número creciente de variantes de coronavirus que amenazan con retrasar o deshacer el progreso de nuestra vacuna. En los últimos meses, ha quedado claro que el virus está mutando de manera que lo hace más transmisible y resistente a las vacunas, y posiblemente más letal. También está claro que, al menos en los Estados Unidos, no existe un sistema organizado para rastrear la propagación o aparición de variantes. Como lo ve Heguy, Estados Unidos tiene más que suficiente experiencia y capacidad en secuenciación del genoma; el problema es el enfoque. "Los esfuerzos en los Estados Unidos se han dispersado totalmente", dijo. "No hay un mandato para hacerlo de manera oportuna. El gobierno es como, avísenos si encuentra algo ". La financiación también ha sido una limitación importante. "Todo se reduce al dinero", dijo Heguy. "Con dinero, podría contratar a un técnico, otro

¹ escritor colaborador de The New Yorker, es médico en ejercicio y profesor asistente en Weill Cornell Medical College.



científico, conseguir los reactivos y los suministros que necesito ". Debido a sus esfuerzos mejor organizados, otros países han tenido más éxito en la identificación de nuevas versiones del virus: "La razón por la que se identificó la variante del Reino Unido es que el Reino Unido tiene un buen sistema para identificar variantes". El Reino Unido, durante meses, ha secuenciado al menos el diez por ciento de sus pruebas positivas. "Si estás haciendo el diez por ciento, no te perderás las cosas que importan", dijo Heguy. "Si una variante se vuelve frecuente, la detectará".

El laboratorio de Heguy secuenciar noventa y seis muestras por semana, tantas como caben en una sola placa de muestra, que tiene ocho filas y doce columnas. El proceso (recibir, preparar, secuenciar y analizar muestras, luego informar los resultados) requiere tiempo y recursos, y desvía la atención de otras investigaciones. "Principalmente hacemos esto por un sentido de obligación moral", me dijo Heguy. "Este sentimiento de que el país no debe quedar en la oscuridad". A medida que entramos en lo que parece ser el final de la pandemia, rastrear y analizar variantes, que podrían llenar hospitales y reducir la efectividad de terapias y vacunas, es más importante que nunca.

Para comprender las variantes del coronavirus, debe comprender un poco sobre la biología viral y, más específicamente, sobre cómo se replican los fragmentos de ARN y proteínas a partir de los cuales se fabrican los virus. El sars -CoV-2, el coronavirus que causa el covid -19, tiene unas treinta mil letras de ARN en su genoma. Estas letras, o "bases", son como los planos arquitectónicos de las veintinueve proteínas del virus, incluida la proteína de "pico" que utiliza para entrar en las células. Una vez dentro de una célula, el virus secuestra la maquinaria celular, usándola para hacer copias de sí mismo. Debido a que la maquinaria es buena pero no perfecta, hay errores ocasionales. sars-CoV-2 tiene un mecanismo que compara el código nuevo con el código antiguo; aún así, es posible que la sustitución, eliminación o adición de un aminoácido evite esta corrección. Si los errores no detienen el proceso de replicación por completo, se infiltran en la próxima generación. La mayoría de las mutaciones no cambian significativamente la estructura o función de una proteína. A veces, sin embargo, uno de estos experimentos accidentales "funciona". Se ha creado una variante: un virus con un diseño ligeramente diferente.

En el momento en que el sars-CoV-2 ha perturbado a los humanos, ha acumulado innumerables mutaciones. Aquellos que importan tienen una de dos características clave: o ayudan al virus a adherirse a las células y entrar en ellas más fácilmente, o le permiten evadir mejor el marcado y la destrucción por parte del sistema inmunológico. Hoy en día, los científicos están siguiendo tres variantes de especial preocupación: B.1.1.7, originalmente detectado en el Reino Unido; B.1.351, de Sudáfrica; y P.1, de Brasil. Como era de esperar, las variantes parecen haber surgido más rápidamente en países con una propagación viral desenfrenada, lugares donde el virus ha tenido más posibilidades de replicarse, mutar y producir cambios que confieren una ventaja evolutiva. La variante B.1.1.7 del Reino Unido se ha extendido a más de ochenta países y se ha duplicado cada diez días en los EE. UU., Donde se espera que pronto se convierta en la variante dominante. Su



mutación clave se llama N501Y: el nombre describe el hecho de que el aminoácido asparagina ("N") se reemplaza con tirosina ("Y") en la posición quinientos primero de la proteína de pico. La mutación afecta una parte del pico que permite que el virus se una a las células, lo que hace que la variante sea un cincuenta por ciento más transmisible que la original; La nueva evidencia también sugiere que las personas infectadas tienen cargas virales más altas y permanecen infectadas por más tiempo, lo que podría tener implicaciones para las pautas de cuarentena.

Tanto las variantes B.1.351 como P.1 portan la mutación N501Y. También tienen otra mutación más peligrosa, conocida como E484K: una sustitución de glutamato ("E") por lisina ("K") en la posición cuatrocientos ochenta y cuatro de la proteína de pico. Esta mutación disminuye la capacidad de los anticuerpos, tanto adquiridos de forma natural como generados por vacunas, para unirse y neutralizar el virus. El mes pasado, Sudáfrica detuvo el uso de la vacuna producida por AstraZeneca, citando evidencia de que ofrece una protección mínima contra la variante B.1.351 que ahora es dominante en ese país; un fármaco de anticuerpo monoclonal de Eli Lilly también es inactivo contra él. En los EE. UU., Están comenzando a circular una serie de variantes de cosecha propia, incluidas algunas con la mutación E484K que evade los anticuerpos; en el Reino Unido, B.1.1.7, en algunos casos, también ha adquirido la mutación,

Existe una creciente preocupación de que B.1.351 y P.1 puedan infectar a personas que ya han tenido covid-19. La ciudad de Manaus, en Brasil, se ha enfrentado a una oleada viral este invierno, aunque se cree que unas tres cuartas partes de su población fueron infectadas por el virus original en el otoño, un nivel en el que se cree que se establece la inmunidad colectiva. Esto sugiere que los anticuerpos producidos por el virus original han luchado por neutralizar a su sucesor. Las pruebas de laboratorio que examinan sangre de personas inmunizadas han demostrado que las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna, que son efectivas contra la variante del Reino Unido, tienden a producir menos anticuerpos que combaten las variantes sudafricana y brasileña. Aún no está claro cómo afectará esto a la protección en el mundo real: las vacunas aún provocan una gran cantidad de anticuerpos, probablemente más que suficientes para neutralizar el virus, y estimulan otras partes del sistema inmunológico, como las células T, que no fueron evaluados en los análisis de sangre. Al menos por ahora, es inevitable cierto grado de incertidumbre.

¿Cuán preocupados deberíamos estar por las variantes? Representan un desafío, pero, en comparación con el esfuerzo de desarrollo de la vacuna original, es pequeño. Pfizer-BioNTech y Moderna han dicho que pueden desarrollar inyecciones de refuerzo dentro de las seis semanas que funcionan contra estas variantes; Moderna ya ha comenzado a trabajar en uno que apunta a la versión sudafricana. Desde una perspectiva científica, el desarrollo de vacunas con variantes específicas es una propuesta sencilla: uno simplemente intercambia el nuevo material genómico por el antiguo. Las pruebas, la fabricación y la distribución aún podrían llevar meses. Pero la FDA ha publicado una guía diseñada para agilizar el proceso de aprobación de los potenciadores de coronavirus, lo que indica que los revisará utilizando



aproximadamente el mismo enfoque que emplea para las vacunas anuales contra la gripe. Esto significa que las nuevas vacunas probablemente se probarán en pequeños ensayos de varios cientos de personas, a diferencia de los ensayos aleatorios más grandes que se necesitaban para la aprobación inicial de las vacunas. En lugar de seguir a los sujetos de prueba durante meses para ver si desarrollan covid -19, los investigadores podrán usar un análisis de sangre para determinar si están montando una respuesta inmune adecuada a la variante. El aparato regulador de EE. UU. Está evolucionando con el virus.

El 6 de enero de 2020, Jason McLellan, biólogo estructural de la Universidad de Texas en Austin, estaba en Park City, Utah, esperando en una tienda de esquí a que le moldearan con calor sus nuevas botas. Su teléfono sonó; era Barney Graham, subdirector del Centro de Investigación de Vacunas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. McLellan había colaborado previamente con Graham en proyectos para estudiar la estructura molecular de virus como RSV y mers-cov . Después de la conversación, McLellan envió un mensaje de texto a su equipo: "Barney intentará sacar la secuencia del coronavirus de Wuhan, China. Quiere apresurar una estructura y una vacuna. ¿Tu juego?"

En las próximas semanas, McLellan y su equipo determinaron las estructuras de proteínas clave en el nuevo coronavirus. Descubrieron que el sars -CoV-2 tenía una proteína de pico "inestable", capaz de cambiar de forma cuando se adhiere a las células y, a veces, antes. El sistema inmunológico produce anticuerpos más eficaces contra la versión inicial de "prefusión" de la proteína. El truco, por tanto, consistía en bloquear la proteína en ese estado. Basándose en su trabajo con mers-cov , McLellan y Graham introdujeron dos mutaciones para estabilizar la proteína de pico. Cada covid exitosoLa vacuna -19 desarrollada en los Estados Unidos funciona presentando al sistema inmunológico las proteínas "bloqueadas" que idearon McLellan y Graham; el artículo que describe su trabajo, publicado en línea el pasado mes de febrero en la revista Science , ha sido citado casi cuatro mil veces.

McLellan ha estado rastreando las mutaciones del coronavirus y cómo cambian la estructura de la proteína de pico. Durante gran parte de 2020, me dijo, la proteína parecía acumular algunas mutaciones al mes. Luego, en diciembre, comenzaron a surgir variantes con hasta doce mutaciones simultáneamente. "Pensamos, Wow, ¿cómo esta variante consiguió tantas mutaciones de repente?" él dijo. McLellan plantea la hipótesis de que, además de los factores habituales (el paso del tiempo, la propagación viral incontrolada), ciertos individuos aceleran enormemente la tasa de mutación. "Algunas personas no pueden eliminar el virus durante mucho tiempo, sesenta días, cien días", dijo McLellan. "Tienen suficiente respuesta inmune para no morir, pero no lo suficiente como para deshacerse del virus. Eso crea una presión selectiva. Hay un experimento evolutivo dentro de estas personas. El virus surge con una serie de cambios, algunos de los cuales mejoran su aptitud ". Estos individuos no se convierten en super difusores, sino en supermutadores.

Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que la infección persistente dentro de una persona puede acelerar en gran medida la velocidad con la que muta el virus. El



año pasado, en Boston, un hombre de cuarenta y cinco años con una enfermedad autoinmune contrajo el coronavirus. El hombre sufría dificultad para respirar, fatiga, dolor abdominal, una infección por hongos y sangrado abundante en ambos pulmones y fue ingresado en el hospital seis veces; se le dio el covid habitual-19 terapias — remdesivir, anticuerpos monoclonales, esteroides — así como otros poderosos inmunosupresores para tratar las complicaciones de su condición autoinmune. Mientras tanto, su sistema inmunológico comprometido luchó para eliminar la infección. En total, experimentó una enfermedad de cinco meses. Murió ciento cincuenta y cuatro días después de ser diagnosticado, con el virus todavía circulando en su cuerpo.

Los análisis genéticos realizados en diferentes momentos durante la enfermedad del hombre revelaron que el virus en su sistema había acumulado una sorprendente cantidad de mutaciones. Decenas de letras genómicas se habían modificado o eliminado. Los genes que codifican la proteína de pico representan el trece por ciento del genoma del virus, pero habían acumulado casi el sesenta por ciento de los cambios observados, y la mayoría de estos ocurren en una región que permite que la proteína se una a su receptor. Muchos científicos ahora sospechan que la variante B.1.1.7, que surgió con casi dos docenas de mutaciones concurrentes en el Reino Unido, surgió de covid inmunosuprimido .-19 pacientes que fueron tratados con terapias que ejercieron una mayor presión selectiva sobre el virus. (La variante sudafricana, por el contrario, parece haber evolucionado más gradualmente, lo que sugiere que la expansión de la población era su fuerza mutacional dominante).

Como todos los virus, el sars -CoV-2 seguirá evolucionando. Pero McLellan cree que tiene un número limitado de movimientos disponibles. “Simplemente no hay mucho espacio para que el pico continúe cambiando de manera que le permita evadir los anticuerpos pero aun así unirse a su receptor”, dijo. “Las sustituciones que permiten que el virus resista los anticuerpos probablemente también disminuirán su afinidad por la eca-2 ”: el receptor que usa el virus para ingresar a las células. Recientemente, los investigadores han mapeado el universo de mutaciones útiles disponibles en el área de unión al receptor del pico. Han descubierto que la mayoría de los cambios que debilitarían la capacidad de unión de nuestros anticuerpos ocurren en solo unos pocos sitios; la sustitución de E484K parece ser la más importante. “El hecho de que diferentes variantes hayan afectado de forma independiente a las mismas mutaciones sugiere que ya estamos viendo los límites de hacia dónde puede llegar el virus”, me dijo McLellan. “Tiene un número finito de opciones”.

Con el tiempo, el sars-Es probable que el CoV-2 se vuelva menos letal, no más. Cuando las personas están expuestas a un virus, a menudo desarrollan una inmunidad de “reacción cruzada” que las protege contra futuras infecciones, no solo por ese virus, sino también por cepas relacionadas; con el tiempo, el virus también agota las posibilidades mutacionales que podrían permitirle infectar células mientras elude la memoria del sistema inmunológico. “Esto es lo que creemos que les sucedió a los virus que causan el resfriado común”, dijo McLellan. “Probablemente causó una enfermedad importante en el pasado. Luego evolucionó a un lugar donde



es menos mortal. Pero, por supuesto, todavía está con nosotros ". Es posible que un coronavirus que ahora causa el resfriado común, OC43, fuera responsable de la "gripe rusa" de 1889, que mató a un millón de personas. Pero OC43, como otros coronavirus, se volvió menos peligroso con el tiempo. Hoy día, la mayoría de nosotros estamos expuestos al OC43 y otros coronavirus endémicos cuando somos niños, y solo experimentamos síntomas leves. Parars -CoV-2, ese futuro podría tardar años o décadas.

Por ahora, el seguimiento y análisis de variantes sigue siendo vital. En julio, un informe sobre el estado de la secuenciación genómica en los EE. UU., Publicado por las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina, concluyó que "los datos de la secuencia del genoma son irregulares, típicamente pasivos y reactivos en los Estados Unidos". El año pasado, el gobierno federal organizó dos esfuerzos para aumentar la vigilancia genética; ninguno fue particularmente efectivo y, en enero, EE.UU. ordenó menos del uno por ciento de todas las pruebas positivas de coronavirus, colocándolo en el trigésimo octavo lugar en el mundo, detrás de Gambia, Vietnam y Tailandia, según la proporción de pruebas analizadas. El presidente Joe Biden ha anunciado una inversión de doscientos millones de dólares para reforzar la infraestructura de secuenciación del país; el CDC ha indicado que espera secuenciar veinticinco mil muestras por semana en un futuro próximo; y de Biden el plan de ayuda covid -19, que fue aprobado por el Senado el sábado y probablemente se convertirá en ley a finales de la semana que viene, proporcionará casi dos mil millones de dólares para fortalecer los esfuerzos de secuenciación genómica del país.

Aún así, estas mejoras aún están por llegar. En enero, la ciudad de Nueva York, donde practico, secuenció, en promedio, solo cincuenta y cinco muestras al día. Con la esperanza de ampliar su capacidad, la ciudad ha convocado a un consorcio de instituciones de investigación y está buscando identificar más socios. Gran parte del esfuerzo resultante probablemente se realizará a través del NYC Pandemic Response Lab, creado por Opentrons, una empresa de robótica con sede en Brooklyn, cuya tecnología se utiliza para automatizar funciones de investigación y procesar muestras de manera eficiente en laboratorios de todo el mundo. Desde septiembre, PRL se ha centrado en las pruebas de diagnóstico; ahora también está centrando su atención en la secuenciación. En las últimas semanas, ha rastreado la propagación de la variante del Reino Unido e identificado el primer caso de la variante sudafricana en Nueva York.

Vacunas eficaces, variantes emergentes, pruebas en expansión: ¿a qué se suma todo esto? En septiembre, escribí sobre dos modelos de control de enfermedades infecciosas que pueden ayudarnos a pensar en la lucha contra covid.-19. Por un lado, está el modelo milagroso, tipificado por la erradicación de la poliomielitis: las vacunas para esa enfermedad fueron tan efectivas que, en unos pocos años, la habíamos extinguido por completo en los EE. UU. Por otro lado, está el incremental, enfoque múltiple, que se utilizó para acabar con la tuberculosis. No existe una vacuna mágica para la tuberculosis; en cambio, la enfermedad se ha recuperado lentamente, durante un largo período, mediante una serie de intervenciones, que



incluyen un mejor saneamiento, rastreo de contactos, enmascaramiento y terapias. En los días posteriores a que supimos de la espectacular eficacia de las vacunas covid -19 de Pfizer-BioNTech y Moderna, el modelo de la poliomielitis se sintió a nuestro alcance. Hasta cierto punto, todavía lo es: la vacunación universal reduciría drásticamente el daño de covid-19, incluso si no elimina completamente el coronavirus. Pero, dada la facilidad con la que se propaga el sars -CoV-2, lo arraigado que se ha vuelto el virus y cuántas personas se muestran escépticas con respecto a las vacunas, el modelo de la tuberculosis sigue siendo relevante. Vivimos en un estado liminal que requiere avances en ambos frentes. Ahora, las variantes han complicado aún más la historia.

Frente a las variantes, debemos ser cautelosos pero esperanzados. Son un acontecimiento preocupante pero no un golpe devastador. Cada vacuna contra el coronavirus disponible en los EE. UU. Parece probable que prevenga las consecuencias más preocupantes de la infección (enfermedad grave, hospitalización, muerte) incluso para las nuevas variantes. (En Sudáfrica, donde domina B.1.351, la vacuna de Johnson & Johnson previno un cien por ciento de covid-19 muertes un mes después de la inoculación). Las personas vacunadas, por lo tanto, deben tener confianza en la protección que han obtenido y en el conocimiento de que las vacunas de refuerzo, en caso de que sean necesarias, pueden desarrollarse y aprobarse rápidamente. Incluso para aquellos que han sido vacunados, el riesgo de enfermedad no se ha eliminado, y puede que nunca se elimine, pero sigue siendo mucho más bajo de lo que era antes de la vacunación, a pesar de las nuevas variantes entre nosotros.

Sin embargo, para millones de estadounidenses no vacunados, las variantes representan un peligro mayor. Las variantes más transmisibles significan que actividades como viajar, ir de compras, socializar y cenar conllevan un mayor riesgo de infección; si los individuos infectados por variantes se enferman, es menos probable que se beneficien de las terapias existentes. Esta primavera, las personas que no han sido vacunadas, la gran mayoría de los estadounidenses, tienen motivos para preocuparse. Las variantes pueden provocar otra oleada viral, especialmente cuando los gobernadores se apresuran a reabrir los estados y suspender los mandatos de enmascaramiento. Con la adición de una tercera vacuna contra el coronavirus, EE. UU. Debería tener suficiente suministro para inmunizar a todos los adultos estadounidenses a fines de mayo. La aparición de variantes es una razón para fortalecer, no debilitar, las medidas de salud pública: vigilancia, máscaras, distancia,

En cierto modo, el comienzo de la pandemia fue simple: el virus se estaba propagando y teníamos que detenerlo. Su final será más complicado. Si bien la llegada del virus cambió la vida de manera rápida y decisiva, nuestro regreso a la normalidad no reflejará nuestra salida. Probablemente no habrá un día, semana o mes en el que Estados Unidos salga de la pandemia, con una pancarta de "Misión cumplida" desplegada sobre sus cabezas. En cambio, a medida que más población gane inmunidad, ya sea a través de la infección o la inoculación, la vida diaria se volverá menos riesgosa. Nos sentiremos más cómodos haciendo mandados y



viendo amigos. Más de nosotros caminaremos hasta la oficina, abordaremos aviones, comeremos en restaurantes. Con el tiempo, también volverán los conciertos, las bodas y las clases de spinning. Las variantes pueden posponer o complicar esta realidad, pero no la excluirán. Un futuro probable es aquel en el que la mayoría de los estadounidenses estén protegidos al final del verano. A partir de ahí, nos alinearemos para las vacunas de refuerzo contra el coronavirus de la misma manera que lo hacemos para las vacunas contra la influenza. El virus persistirá y evolucionará. Surgirán nuevas variantes, restringidas por las limitaciones moleculares del virus, en un juego evolutivo del gato y el ratón. Pero, paso a paso, volverán nuestros viejos ritmos. Terminaremos encontrando un nuevo equilibrio, uno más favorable para la humanidad que para el virus, una ligera variación en la forma en que solíamos vivir.