



# Caracterización genómica preliminar de un linaje emergente de SARS-CoV-2 en el Reino Unido definido por un novedoso conjunto de mutaciones de pico

**>>>** Recientemente se detectó un grupo filogenético distinto (llamado linaje B.1.1.7) en el conjunto de datos de seguimiento del COG-Reino Unido, desde entonces se ha observado en otros lugares, lo que indica una mayor propagación. En el siguiente informe se presenta la caracterización genómica preliminar del linaje emergente de SARS-CoV-2 definido por un novedoso conjunto de mutaciones de pico.

## **>>>** AUTORES

Informe escrito por: Andrew Rambaut(1), Nick Loman(2), Oliver Pybus(3), Wendy Barclay(4), Jeff Barrett(5), Alesandro Carabelli(6), Tom Connor(7), Tom Peacock(4), David L Robertson(8), Erik Volz(4), en nombre del Consorcio de Genómica COVID-19 del Reino Unido (CoG-UK)(9).

Universidad de Edimburgo  
Universidad de Birmingham  
Universidad de Oxford  
Colegio Imperial de Londres  
Instituto Sanger de Cambridge  
Universidad de Cambridge  
Universidad de Cardiff  
MRC-Centro de Investigación de Virus de la  
Universidad de Glasgow  
<https://www.cogconsortium.uk> 1.4k

## **>>>** RESUMEN

Recientemente se detectó un grupo filogenético distinto (llamado linaje B.1.1.7) en el conjunto de datos de seguimiento del COG-Reino Unido. Este grupo ha estado creciendo con rapidez en las últimas 4 semanas, desde entonces se ha observado en otros lugares del Reino Unido, lo que indica una mayor propagación.

Varios aspectos de este grupo merecen ser mencionados por razones epidemiológicas y biológicas, a continuación se presentan los resultados preliminares.

### **En resumen:**

El linaje B.1.1.7 representa un incremento en la proporción de casos en algunas partes de

Inglaterra. El número de casos de B.1.1.7 y el número de regiones que notifican infecciones de B.1.1.7 están aumentando.

### B.1.1.7 presenta un número inusualmente elevado de cambios genéticos, particularmente en la proteína S.

Tres de estas mutaciones tienen efectos biológicos potenciales de forma diversa que se han descrito anteriormente:

La mutación N501Y es uno de los seis residuos de contacto clave dentro del dominio de unión con el receptor (RBD) y se ha identificado como el aumento de la afinidad de unión con la ECA2 humana y murina.

La supresión de la espiga 69-70del se ha descrito en el contexto de la evasión de la respuesta inmunológica humana, pero también se ha producido varias veces en asociación con otros cambios del RBD.

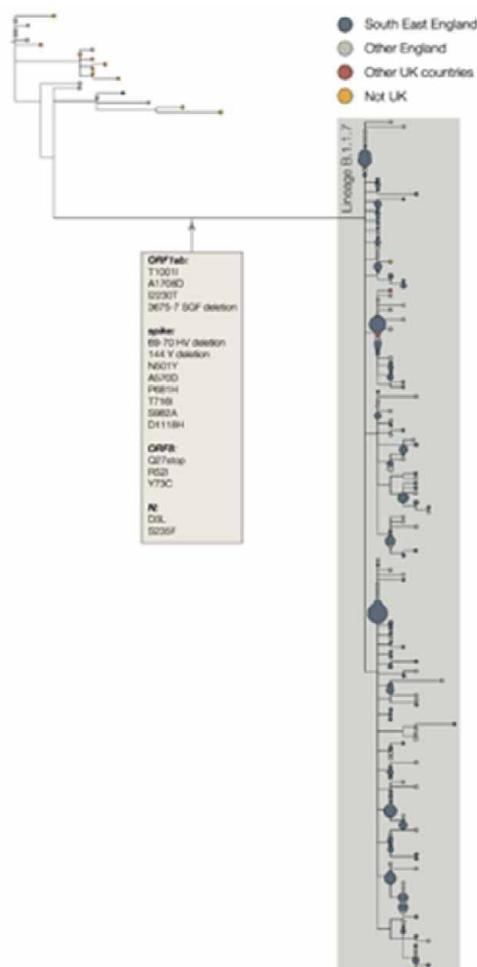
La mutación P681H es inmediatamente adyacente al sitio de división de la furina, una ubicación conocida de importancia biológica.

El rápido crecimiento de este linaje indica la necesidad de mejorar la observación genómica y epidemiológica en todo el mundo y de realizar investigaciones de laboratorio sobre la antigenicidad y la infecciosidad.

### >>> ANTECEDENTES

Los dos primeros genomas muestreados que pertenecen al linaje B.1.1.7 se recopilaron el 20 de septiembre de 2020 en Kent y otro el 21 de septiembre de 2020 en el Gran Londres. Se han detectado continuamente infecciones de B.1.1.7 en el Reino Unido, hasta principios de diciembre de 2020. Los genomas pertenecientes al linaje B.1.1.7 forman un clado monofilético que está bien apoyado por un gran número de mutaciones que definen el linaje (figura 1). Al 15 de diciembre, hay 1623 genomas en el linaje B.1.1.7. De éstos, 519 fueron muestreados en el Gran Londres, 555 en Kent, 545 en otras regiones del Reino Unido, incluyendo tanto Escocia como Gales, y 4 en otros países.

>> **Figura 1:** Árbol filogenético del linaje B.1.1.7 y sus secuencias de grupos externos más cercanos, para muestras recopiladas hasta el 30-Nov-2020. Las puntas del mismo lugar se han colapsado en círculos cuya área es proporcional al número de genomas representados. Tres grandes subclados son evidentes dentro del linaje B.1.1.7, cada uno definido por un cambio de nucleótidos. Uno de estos clados está definido por un codón de parada adicional en el ORF8.



Kent\_N501Y\_836.ml\_annotated\_collapsed\_tree\_v317  
98 × 3618 388 KB

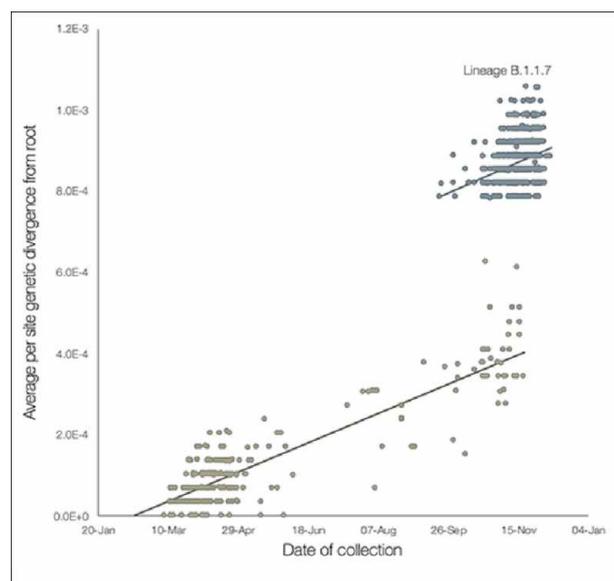
### Mutaciones que definen el linaje y la tasa de evolución

El linaje B.1.1.7 conlleva un número mayor que el habitual de cambios genéticos del virus. La acumulación de 14 reemplazos de aminoácidos específicos del linaje antes de su detección no tiene precedentes, hasta la fecha, en los datos genómicos mundiales del virus para la pandemia COVID-19. La mayoría de las ramas del árbol filogenético mundial del SARS-CoV-2 no muestran más que unas pocas mutaciones y las mutaciones se acumulan a un ritmo relativamente constante a lo largo del tiempo. Las estimaciones sugieren que los linajes del SARS-CoV-2 que circulan acumulan

mutaciones de nucleótidos a una tasa de aproximadamente 1 ó 2 mutaciones por mes (Duchene et al. 2020).

En la figura 2 se presenta un análisis preliminar de estas observaciones, que muestra una regresión de las distancias genéticas de la raíz a la punta con respecto a la fecha de muestreo del genoma, para el linaje B.1.1.7 y para una selección de genomas afines de grupos externos. La tasa de evolución molecular dentro del linaje B.1.1.7 es similar a la de otros linajes afines. Sin embargo, el linaje B.1.1.7 es más divergente de la raíz filogenética de la pandemia, lo que indica una mayor tasa de evolución molecular en la rama filogenética inmediatamente anterior a B.1.1.7. Además, los cambios de nucleótidos inferidos en esta rama son predominantemente alteradores de aminoácidos (14 mutaciones no sinónimas y 3 supresiones). Hay 6 mutaciones sinónimas en la rama. Esto sugiere un proceso de evolución molecular adaptativa, aunque no puede descartarse en la actualidad la posibilidad de un aumento de las tasas de fijación mediante una restricción selectiva relajada.

**>> Figura 2:** Regresión de las distancias genéticas de la raíz a la punta contra las fechas de muestreo, para las secuencias pertenecientes al linaje B.1.1.7 (azul) y las de su grupo inmediato en el árbol filogenético global (marrón). Las líneas de regresión se ajustan a los dos conjuntos de forma independiente. El gradiente de regresión es una estimación de la tasa de evolución de la secuencia. Estas tasas son  $5,6E-4$  y  $5,3E-4$  cambios de nucleótidos/sitio/año para los conjuntos de datos de B.1.1.7 y de los grupos externos, respectivamente.



B.1.1.7.ml.tree.tempest.v21379 × 1261103 KB

## ¿Qué procesos evolutivos o presiones selectivas podrían haber dado lugar al linaje B.1.1.7?

Anteriormente se ha informado de altas tasas de acumulación de mutaciones en períodos de tiempo cortos en estudios de pacientes inmunodeficientes o inmunodeprimidos que están infectados crónicamente con el SARS-CoV-2 (Choi y otros, 2020; Avanzato y otros, 2020; Kemp y otros, 2020). Estas infecciones exhiben ARN detectable del SARS-CoV-2 durante 2 a 4 meses o más (aunque también hay informes de infecciones prolongadas en algunos individuos inmunocompetentes). Los pacientes son tratados con plasma convaleciente (a veces más de una vez) y por lo general también con el medicamento remdesivir. La secuenciación del genoma del virus de estas infecciones revela un número inusualmente grande de cambios de nucleótidos y mutaciones de supresión y a menudo altas proporciones de cambios no sinónimos a sinónimos. El plasma convaleciente se suele administrar cuando la carga viral del paciente es elevada, y Kemp y otros (2020) informan de que la diversidad genética de los virus intrahospitalarios aumentó después de la administración del tratamiento con plasma.

En tales circunstancias, se prevé que la dinámica evolutiva y las presiones selectivas sobre la población de virus intrahospitalarios sean muy diferentes de las que se experimentan en una infección típica. En primer lugar, la selección de las respuestas inmunológicas naturales en los pacientes inmunodeficientes/suprimidos será débil o inexistente. En segundo lugar, la selección derivada de la terapia de anticuerpos puede ser fuerte debido a las altas concentraciones de anticuerpos. En tercer lugar, si la terapia de anticuerpos se administra después de muchas semanas de infección crónica, la población de virus puede ser inusualmente grande y genéticamente diversa en el momento en que se aplica la presión selectiva mediada por los anticuerpos, lo que crea circunstancias adecuadas para la rápida fijación de múltiples cambios genéticos del virus mediante la selección directa y el autoestopaje genético.

Estas consideraciones nos llevan a la hipótesis de que la inusual divergencia genética del linaje B.1.1.7 puede haber sido resultado, al menos en parte, de la evolución del virus con un individuo



infectado crónicamente. Aunque tales infecciones son raras, y la transmisión posterior de las mismas presumiblemente aún más rara, no son improbables dado el gran número de nuevas infecciones que se están produciendo.

Aunque especulamos aquí que la infección crónica jugó un papel en los orígenes de la variante B.1.1.7, esto sigue siendo una hipótesis y todavía no podemos inferir la naturaleza precisa de este evento.

### La posible importancia biológica de las mutaciones

En el cuadro 1 se detallan las mutaciones y supresiones no sinónimas específicas del linaje B.1.1.7. Observamos que muchas ocurren en la proteína de punta del virus. Estas incluyen la posición de espiga 501, uno de los residuos de contacto clave en el dominio de unión al receptor (RBD), y los datos experimentales sugieren que la mutación N501Y puede aumentar la afinidad del receptor ACE2 (Starr et al. 2020) y P681H, uno de los 4 residuos que comprenden la inserción que crea un sitio de división de furina entre S1 y S2 en la espiga. El sitio de clivaje de la furina S1/S2 del SARS-CoV-2 no se encuentra en coronavirus estrechamente relacionados y se ha demostrado que promueve la entrada en las células epiteliales respiratorias y la transmisión en modelos animales (Hoffmann, Kleine-Weber y Pöhlmann 2020; Peacock et al. 2020; Zhu et al. 2020). El N501Y se ha asociado con el aumento de la infectividad y la virulencia en un modelo de ratón (Gu et al. 2020). Tanto N501Y como P681H han sido observados independientemente pero no hasta donde sabemos en combinación hasta ahora.

También está presente la delección de dos aminoácidos en los sitios 69-70 en Spike-esta mutación es una de una serie de delecciones recurrentes observadas en el dominio terminal N de Spike (McCarthy et al. 2020; Kemp et al. 2020) y se ha visto en múltiples linajes vinculados a varias mutaciones RBD. Por ejemplo, surgió en el brote asociado al visón en Dinamarca sobre el trasfondo de la mutación RBD Y453F, y en humanos en asociación con la mutación RBD N439K, lo que explica su frecuencia relativamente alta en los datos del genoma mundial (~3000 secuencias).

>> **Tabla 1:** Mutaciones y supresiones no sinónimas que se infiere que ocurren en la rama que conduce a

gene	nucleótido	aminoácidos
ORF1ab	C3267T	T1001I
	C5388A	A1708D
	T6954C	I2230T
	11288-11296 delección	Delección SGF 3675-3677
espiga	21765-21770 delección	Delección HV 69-70
	21991-21993 delección	Delección Y144
	A23063T	N501Y
	C23271A	A570D
	C23604A	P681H
	C23709T	T716I
	T24506G	S982A
Orf8	G24914C	D1118H
	C27972T	Q27 detener
	G28048T	R52I
	A28111G	Y73C
norte	28280 GAT-> CTA	D3L
	C28977T	S235F

Fuera de la espiga, la mutación de terminación ORF8 Q27 trunca la proteína ORF8 o la deja inactiva y permite así que se acumulen más mutaciones posteriores. Al principio de la pandemia se aislaron en todo el mundo múltiples virus aislados con supresiones que provocaron la pérdida de la expresión ORF8, entre ellos un gran grupo en Singapur con una supresión que provocó tanto una expresión truncada de Orf7b como una expresión ablacionada de ORF8. La cepa de Singapur, que tuvo una supresión de 382nt, se asoció a una infección clínica más leve y a una menor inflamación posterior a la infección; sin embargo, este racimo se extinguió a finales de marzo después de que Singapur aplicara con éxito medidas de control (Young et al. 2020). En trabajos posteriores se ha comprobado que la supresión del ORF8 sólo tiene un efecto muy modesto en la replicación de los virus en las células humanas de las vías respiratorias primarias en comparación con los virus sin supresión, lo que provoca un ligero retraso en la replicación en comparación con los virus con supresión (Gamage et al. 2020). Como el ORF8 suele ser de 121 aminoácidos, es probable que el

codón de parada en la posición 27 observado en el linaje B.1.1.7 provoque una pérdida de función.

Por último, hay 6 mutaciones sinónimas con 5 en el ORF1ab (C913T, C5986T, C14676T, C15279T, C16176T) y una en el gen M (T26801C).

## >>> CONCLUSIÓN

Informamos de un rápido crecimiento del linaje en el Reino Unido asociado con un número inesperadamente grande de cambios genéticos, incluyendo en el dominio de unión de receptores y asociado con el sitio de división de la furina. Dadas i) las consecuencias fenotípicas predecibles y plausibles experimentalmente de algunas de estas mutaciones, ii) sus efectos desconocidos cuando se presentan en combinación, y iii) la alta tasa de crecimiento de B.1.1.7 en el Reino Unido, este nuevo linaje requiere una caracterización urgente en laboratorio y una mayor vigilancia genómica en todo el mundo.

## >>> REFERENCIAS

Avanzato, Victoria A., M. Jeremiah Matson, Stephanie N. Seifert, Rhys Pryce, Brandi N. Williamson, Sarah L. Anzick, Kent Barbian, et al. 2020. "Case Study": Prolongada propagación del SARS-CoV-2 de un individuo asintomático inmunocomprometido con cáncer". *Cell*, noviembre. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049> 329.

Choi, Bina, Manish C. Choudhary, James Regan, Jeffrey A. Sparks, Robert F. Padera, Xueting Qiu, Isaac H. Solomon, et al. 2020. "Persistencia y evolución del SARS-CoV-2 en un huésped inmunocomprometido". *The New England Journal of Medicine* 383 (23): 2291-93.

Duchene, Sebastian, Leo Featherstone, Melina Haritopoulou-Sinanidou, Andrew Rambaut, Philippe Lemey y Guy Baele. 2020. "La señal temporal y el umbral filodinámico del SARS-CoV-2". *Virus Evolution* 6(2): veaa061.

Young, Barnaby E. et al. 2020. "Effects of a Major Deletion in the SARS-CoV-2 Genome on the Severity of Infection and the Inflammatory Response": Un estudio de cohorte de observación". 2020. *The Lancet* 396 (10251): 603-11.

Gamage, Akshamal M., Kai Sen Tan, Wharton O. Y. Chan, Jing Liu, Chee Wah Tan, Yew Kwang Ong, Mark Thong, et al. 2020. "La infección de las células epiteliales nasales humanas con SARS-CoV-2 y un aislado de supresión de 382-Nt sin ORF8 revela una cinética viral similar y perfiles transcripcionales del huésped". *Patógenos PLoS* 16 (12): e1009130.

Gu, Hongjing, Qi Chen, Guan Yang, Lei He, Hang Fan, Yong-Qiang Deng, Yanxiao Wang, et al. 2020. "Adaptación del SARS-CoV-2 en ratones BALB/c para probar la eficacia de la vacuna". *Ciencia* 369 (6511): 1603-7.

Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, y Stefan Pöhlmann.

2020. "Un sitio de división multibásica en la proteína de punta del SARS-CoV-2 es esencial para la infección de las células pulmonares humanas". *Célula molecular* 78 (4): 779-84.e5.

Kemp, S. A., D. A. Collier, R. Datir, S. Gayed, A. Jahun, M. Hosmillo, Iatm Ferreira, et al. 2020. "Los anticuerpos neutralizantes impulsan la evasión del SARS-CoV-2 mediada por picos". *Enfermedades infecciosas (excepto VIH/SIDA)*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20241927> 158

McCarthy, Kevin R., Linda J. Rennick, Sham Nambulli, Lindsey R. Robinson-McCarthy, William G. Bain, Ghady Haidar y W. Paul Duprex. 2020. "Supresiones naturales en el escape de anticuerpos de la glicoproteína de punta del SARS-CoV-2". *Microbiología*. bioRxiv.

Peacock, Thomas P., Daniel H. Goldhill, Jie Zhou, Laury Baillon, Rebecca Frise, Olivia C. Swann, Ruthiran Kugathasan, et al. 2020. "El sitio de división del furín de la proteína de punta del SARS-CoV-2 es un determinante clave para la transmisión debido a la mayor replicación en las células de las vías respiratorias". *Laboratorio Cold Spring Harbor*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.30.318311> 88.

Starr, Tyler N., Allison J. Greaney, Sarah K. Hilton, Daniel Ellis, Katharine H. D. Crawford, Adam S. Dingens, Mary Jane Navarro, et al. 2020. "El profundo escaneo mutacional del dominio de unión del receptor del SARS-CoV-2 revela las limitaciones en el plegado y la unión del ACE2". *Celda* 182 (5): 1295-1310.e20.

Zhu, Yunkai, Fei Feng, Gaowei Hu, Yuyan Wang, Yin Yu, Yuanfei Zhu, Wei Xu, y otros. 2020. "El límite S1/S2 de la proteína de punta del SARS-CoV-2 modula las vías de entrada y transmisión de las células". *Laboratorio Cold Spring Harbor*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.25.266775> ■