



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Editorial

Impacto de las variantes genéticas de la espícula en las vacunas frente al SARS-CoV-2



Impact of spike genetic variants in vaccines against SARS-CoV-2

J. Reina* y P. Fraile-Ribot

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Facultad de Medicina, Universitat de les Illes Balears (UIB), Palma, Illes Balears, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2021

Aceptado el 8 de abril de 2021

On-line el 9 de abril de 2021

El proceso de evolución y mutación natural del SARS-CoV-2, en su objetivo de adaptarse a la especie humana, ha determinado la aparición de múltiples variantes genéticas (deriva antigénica). La mayoría de ellas no suponen cambios importantes en las propiedades biológicas del virus. Sin embargo, algunas comportan un incremento significativo en la transmisión e infectividad de las mismas y, en menor grado, en la letalidad (variantes preocupantes, *variants of concern* [VOC]). El inicio de la vacunación poblacional masiva ha incrementado la preocupación sobre el posible impacto de estas variantes en la eficacia de las diferentes vacunas^{1,2}. Debido a que la mayoría de estas variantes presentan mutaciones muy puntuales que afectan a los aminoácidos de la zona de fijación al receptor celular del virus (*receptor-binding domain* [RBD]) y que las vacunas, en general, inducen una respuesta amplia sobre todos los epítomos de la proteína S, podría pensarse inicialmente que su impacto no debería ser demasiado significativo.

Además de esta evolución natural del SARS-CoV-2, el inicio de los programas vacunales masivos va a determinar un incremento de la presión selectiva por los anticuerpos neutralizantes de las personas que podría facilitar la aparición de

mutantes de escape. Estos mutantes se producen cuando los anticuerpos de una persona vacunada limitan, pero no eliminan, la replicación viral. Aunque estas personas no desarrollen la enfermedad, la infección que padecen permite seleccionar aquellas poblaciones víricas no eliminadas por el sistema inmune humoral, de modo que se hacen dominantes y se transmiten a otras personas, escapando de la respuesta inmune vacunal³. Estos mutantes de escape se unirán a los mutantes naturales resultantes de la evolución viral y determinarían un cambio en las poblaciones virales transmisibles, que podrían obligar a cambios periódicos en la composición de las vacunas frente al SARS-CoV-2, tal y como ocurre con la gripe⁴.

La primera VOC descrita fue la británica (VOC202012/01, N501Y.V1) que pertenece al linaje B.1.1.7 y presenta la mutación N501Y en el RBD. Se describió por primera vez en septiembre de 2020 en la zona sur del Reino Unido donde en pocas semanas desplazó a las cepas previamente circulantes, convirtiéndose en el linaje predominante a nivel mundial en poco tiempo. La localización de la mutación N501Y no parece afectar a la eficacia de los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra el RBD⁵. De este modo las 2 vacunas de ARNm (mRNA-1273; Moderna y BNT162b2; Pfizer) parecen ser capaces de neutralizar y proteger a este tipo de variante, con eficacias solo ligeramente inferiores y con una efectividad poblacional suficiente⁴⁻⁷. Además, en comparación con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.04.001>

1576-9887/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

la gripe, disminuciones inferiores al 20% de los títulos no parecen determinan una pérdida significativa de su eficacia poblacional¹. La vacuna vectorial ChAdOx1 (AstraZeneca) parece que también mantendría su efectividad frente a esta variante, aunque en un estudio se observa una eficacia del 74% frente a esta variante comparada con un 84% frente a cepas convencionales⁷. Por ser las primeras, las 3 vacunas anteriores se han desarrollado a partir de la cepa original Wuhan-Hu-1 y su secuencia genética, en la cual no está incluida esta variante^{2,6}. Por su parte la vacuna de subunidades proteicas NVX-CoV2373 (Novavax) ha mostrado una eficacia del 86% frente a esta variante en comparación con el 89% de las cepas convencionales^{5,6}.

La variante sudafricana VOC (N501Y.V2) pertenece al linaje B.1.351 y es actualmente la principal causante del mayor brote producido en este país, donde fue descrita por primera vez en octubre de 2020⁸. Frente a ella sí existe una preocupación razonada, ya que presenta importantes cambios en la zona del RBD (mutación de escape E484K, N501Y y K417N), además de cambios que afectan al dominio N-terminal de esta (otra diana de los anticuerpos neutralizantes)^{6,8}. Las vacunas de ARNm muestran una reducción significativa de su eficacia y capacidad de neutralización *in vitro* frente al pseudovirus SARS-CoV-2 con estas mutaciones¹⁻⁵. Así, las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 presentan una eficacia 6 veces menor frente a las cepas de esta variante^{8,9}, aunque la relevancia clínica de esta disminución debería ser valorada prospectivamente, ya que la intensa respuesta inmune que inducen determina una «capacidad de reserva» que no afectaría en exceso a la infección^{2,10}. La vacuna ChAdOx1 ha mostrado una escasa eficacia, cercana al 10-25%, frente a esta variante y títulos unas 9 veces inferiores, de modo que algunos países como Sudáfrica han anunciado que dejaran de utilizarla⁸. En un estudio se ha observado como esta vacuna presenta una reducción de la eficacia sobre la enfermedad leve o moderada, pero no se conoce su significado en la enfermedad grave causada por esta variante^{5,6}. Por su parte la vacuna vectorial Ad26.COV2.S (Janssen) ha mostrado tan solo una eficacia del 57% para proteger frente a la enfermedad moderada/grave en comparación con el 66-72% en países en los que no circula esta variante; aunque mantiene un 85% de eficacia en enfermedad grave³⁻⁵. También la vacuna NVX-CoV2373 ha comunicado que presenta una eficacia menor del 50% frente a esta variante sudafricana en comparación con la del 89% con cepas convencionales^{5,6}. Los estudios realizados por Wang et al.¹¹ con sueros de pacientes infectados y vacunados indican que frente a esta variante hay un descenso de 10-13 veces en la concentración de anticuerpos neutralizantes.

En diciembre de 2020 se reportó por primera vez en Japón una nueva VOC relacionada con varios casos procedentes de Brasil. Este país por su parte también informó posteriormente de una alta circulación de esta variante en la región de Manaus (en torno a un 40% de las cepas secuenciadas)¹². Esta variante brasileña (P.1, N501Y.V3) que también contiene entre otras la mutación E484K, parece asociada a reinfecciones, no hay todavía datos definitivos sobre la eficacia de las vacunas actuales, pero un estudio en Manaus parece indicar que se reduciría en un 25-61%^{2,3}. El estudio de Wang et al.¹³ sobre personas inoculadas con las vacunas de ARNm ha mostrado una disminución significativa del título de anticuerpos neutralizantes

(entre 2,2 y 2,8 veces) frente a esta variante, aunque el elevado título obtenido parece contrarrestar este efecto sobre el virus, no presentando el mismo impacto que frente a la variante sudafricana.

A principios de febrero de 2021 se describió en la ciudad de Los Ángeles (California) una nueva variante (CAL.20C, B.1.427/B.1.429) que abarca los linajes B.1.427 y B.1.429. La mutación L452Y, en la zona del RBD es muy similar a la N501Y, de modo que su efecto sobre las vacunas sería mínimo y semejante a la británica, aunque no hay datos publicados concluyentes^{3,14}.

Todos estos datos sobre las variantes y la eficacia vacunal deben interpretarse con precaución ya que en general se han obtenido de pequeños estudios o del análisis *in vitro* de los anticuerpos post-vacunales frente a pseudoviriones, virus quiméricos o clones recombinantes, con las mutaciones antigénicas introducidas¹⁵. Además, la respuesta inmune frente a las vacunas es de amplio espectro y no solo se inducen anticuerpos específicos sino una intensa respuesta celular específica (células T *helper* y T citotóxicas-killer) que puede suplir de forma global la disminución del conjunto de anticuerpos neutralizantes⁴. En las personas convalecientes la inmunidad celular no solo está restringida a los epítomos de la proteína S, sino que actúa contra otras zonas antigénicas como la nucleocápside; por ello debe considerarse que está inmunidad celular permanece funcional frente a las nuevas variantes¹⁶. Las células T no previenen la infección, pero sí evitan la infección de otras células adyacentes. En la infección por SARS-CoV-2 las células T *killer* establecen la diferencia entre una infección leve/moderada y una grave que requiere ingreso hospitalario¹⁶. También hay que referirse a un estudio que parece indicar que la segunda dosis de una vacuna de ARNm o la primera en una persona ya infectada determinaría una respuesta inmune de gran magnitud (> 1.000 veces la pre-existente) que supondría una capacidad de reserva que podría compensar sin problemas la disminución de la eficacia protectora de los anticuerpos inducidos por estas vacunas¹⁷.

¿Qué estrategias podrían minimizar el impacto de estas variantes sobre las vacunas? Las 2 vacunas de ARNm y la vectorial ChAdOx1 precisan de 2 dosis para obtener la máxima eficacia. Aunque puede detectarse la presencia de anticuerpos neutralizantes después de la primera, los títulos aumentan significativamente después de la segunda dosis. Por ello, estas vacunas son menos efectivas durante el período inter-dosis. De este modo en las personas infectadas en este período, el SARS-CoV-2 podría ser capaz de replicarse ya que se encuentra en una situación subóptima de protección, que facilitaría la selección de variantes de escape vacunal. Por ello sería primordial no alargar innecesaria y excesivamente el intervalo entre las dosis¹⁸, utilizar vacunas que induzcan una elevada tasa de anticuerpos ya en la primera dosis (a mayor título basal mayor capacidad de neutralización) y confirmar que este proceso de escape no se produce en aquellas que solo requieren una dosis, como la vacuna vectorial Ad26.COV2.S¹⁸. Así mismo es necesario establecer nuevos correlatos de protección frente a estas variantes en cada una de las diferentes vacunas, de modo que su elección venga determinada por la circulación de las mismas en cada territorio o país^{5,6}.

Otra posibilidad sería actualizar y reformular la composición de las vacunas ya existentes, utilizando las cepas con la mayoría de las variantes que reducen su eficacia. Las compañías farmacéuticas han indicado que están elaborando vacunas tanto de ARNm como vectoriales de segunda generación de cara a la difusión mundial de estas variantes. Sin embargo, si en el futuro es preciso revacunar a la población con vacunas actualizadas, deberemos estudiar la posible implicación del «pecado antigénico original», ya descrito en la gripe, y que determina que en una nueva vacunación con cepas antigénicamente distintas, el sistema inmune responde básicamente con los anticuerpos ya presentes y en menor medida con los nuevos inducidos por la nueva vacuna, disminuyendo la eficacia de esta segunda vacuna distinta³. También para hacer frente a estas variantes se podría introducir una tercera dosis como refuerzo o rediseñar las vacunas para obtener una mayor respuesta de tipo celular^{2,3,19,20}.

Además de todo ello, es esencial secuenciar todas las cepas detectadas en pacientes con vacunación parcial o total e incrementar los sistemas epidemiológicos moleculares de vigilancia de la circulación de estas o de las posibles nuevas variantes genéticas que con toda seguridad surgirán de la evolución biológica del SARS-CoV-2.

Financiación

Este artículo editorial no ha sido financiado por ninguna entidad pública ni privada.

Conflicto de intereses

El Dr. Jordi Reina forma parte del Comité de Redacción de la revista Vacunas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science*. 2021;371:1103-4, <http://dx.doi.org/10.1126/scienceabg6017>.
2. Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 vaccines and the growing threat of viral variants. *JAMA*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1114>.
3. Moore JP. Approaches for optimal use of different COVID-19 vaccines. *Issues of viral variants and vaccine efficacy*. *JAMA*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3465>.
4. Prévost J, Finzi A. The great escape? SARS-CoV-2 variants evading neutralizing responses. *Cell Host & Microbe*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.010>.
5. Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 variants: Clinical, public health, and vaccine implications. *N Engl J Med*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2100362>.
6. Karim SS. Vaccines and SARS-CoV-2 variants: The urgent need for a correlate of protection. *Lancet*. 2021, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00468-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00468-2).
7. Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, Ayes F, Mhlanga D, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. *bioRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.06.434193>.
8. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine induced sera. *Cell*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>.
9. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMa2102214>.
10. Kuzmina A, Khalaila Y, Voloshin Y, Keren-Naus A, Bohehm L, Raviv Y, et al. SARS-CoV-2 spike variants exhibit differential infectivity and neutralization resistance to convalescent or post-vaccination sera. *Cell Host & Microbe*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.008>.
11. 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, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>.
12. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra SC, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554>.
13. Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang X, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.01.433466>.
14. Tchesnokova V, Kulakesara H, Larson L, Bowers V, Rechkina E, Kisiela D, et al. Acquisition of the L452R mutation in the ACE2-binding interface of spike protein triggers recent massive expansion of SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.22.432189>.
15. Edara VV, Norwood C, Floyd K, Lai L, Davis-Gardner ME, Hudson WH, et al. Reduced binding and neutralization of infection and vaccine-induced antibodies to the B.1.351 (South African) SARS-CoV-2 variant. *bioRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.20.432046>.
16. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis St. K., Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>.
17. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1. *medRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.05.21251182>.
18. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Krammer F, Simon V, et al. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.26.21250543>.
19. Ledford H, Killer T. cells could boost COVID immunity in face of new variants. *Nature*. 2021;590:374-5, <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-021-00367-7>.
20. Gómez CE, Perdiguero B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 variants and impact in global vaccination programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines*. 2021, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9030243>.