
Variante *Ómicron* SARS-CoV-2: Una nueva variante de preocupación

Ómicron SARS-CoV-2 variant: A new variant of concern

Dr. Jorge Espinoza R.¹
Dr. Eduardo López M.²
Dra. Jeannette Dabanch P.^{3,4}
Dr. Rodrigo Cruz Ch.^{3,5*}

¹ Residente de Infectología. Universidad de Valparaíso. Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar.

² Residente de Infectología. Universidad de Valparaíso. Hospital San Camilo de San Felipe.

³ Centro de Diagnóstico e Investigación de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Valparaíso (CDIEI-UV).

⁴Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁵Hospital de Quilpué.

*Autor para correspondencia: rodrigo.cruz@uv.cl

RECIBIDO: 5 de diciembre 2021

APROBADO: 6 de diciembre 2021

DOI: 10.22370/bolmicol.2021.36.2.3077

Palabras clave: Variante de preocupación, *Ómicron*, Transmisibilidad, Escape inmune.

Keywords: Variant of concern, Omicron, Transmissibility, Immune escape.

RESUMEN

Ha surgido una nueva variante de preocupación de SARS-CoV-2, cuyos efectos en la evolución de la pandemia parecen inciertos. Sin embargo, ha comenzado a surgir evidencia con respecto al comportamiento viral en cuanto a su transmisibilidad, unión a receptor de la célula hospedadora y escape del sistema inmune.

Presentamos una revisión actualizada de los datos existentes en la literatura respecto a los aspectos microbiológicos y epidemiológicos que pueden ayudarnos a comprender las futuras investigaciones en esta variante.

ABSTRACT

A new variant of concern for SARS-CoV-2 has emerged, the effects of which on the evolution of the pandemic appear uncertain. However, evidence has begun to emerge regarding viral behavior in terms of its transmissibility, receptor binding on the host cell, and escape from the immune system.

We present an updated review of the existing data in the literature regarding the microbiological and epidemiological aspects that can help us understand future research on this variant.

INTRODUCCIÓN

La OMS ha definido las “Variantes de Preocupación” en SARS-CoV-2 (Variants of Concern; VOC por sus siglas en inglés) como los cambios genéticos que *se predice* o *se sabe* que afectan las características del virus y que podrían determinar ya sea: 1) un aumento en la *transmisibilidad*, o 2) un aumento en la *virulencia* (implicancias clínicas de gravedad), o 3) una disminución en la *eficacia* de las medidas de salud pública, vacunas, diagnóstico o de terapias disponibles.

Es así como se han ido nombrando las distintas variantes de preocupación con una letra del alfabeto griego; a saber: Alfa, Beta, Gamma, Delta, y recientemente: *Ómicron*.

Esta última, declarada como variante bajo monitorización (VUM por sus siglas en inglés) el 24 de noviembre de 2021, y posteriormente como variante de preocupación el 26 de noviembre 2021, encontrándose en diversos países en la actualidad ⁽¹⁾.

El primer caso de la variante *Ómicron* fue secuenciado el 11 de noviembre del 2021, en el país de Botsuana. Posteriormente apareció un caso en Hong Kong proveniente de Sudáfrica. A continuación, en Sudáfrica, el número medio de 280 casos de COVID-19 por día en la semana anterior a la detección de *Ómicron* aumentó a 800 casos por día en la semana siguiente. Los casos de COVID-19 están aumentando rápidamente en la provincia de Gauteng en Sudáfrica, y el tiempo de duplicación de casos en la cuarta ola es mayor que el de las tres olas anteriores ⁽²⁾.

En Chile, recientemente se ha detectado el primer caso de variante *Ómicron* en un paciente proveniente de Ghana, el 04 de diciembre del 2021.

Consideraciones respecto a las estructuras virales y sus funciones:

La Proteína S (de Superficie o Spike) es una estructura trascendental para la interacción virus-célula hospedadora.

Esta proteína participa en los procesos de *Unión* (o *Adherencia*) y *Fusión* de membranas, a través de sus Subunidades S1 y S2, respectivamente.

La Subunidad 1 (S1) se adhiere al receptor de la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) de la célula hospedadora, a través de su Dominio de Unión a Receptor (RBD, por sus siglas en inglés). Por otro lado, la Subunidad (S2) permite la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula hospedadora, permitiendo la entrada del virus a la célula ⁽³⁾.

Para que lo anterior ocurra, el sitio de escisión de la furina es importante, ya que permite que la proteína se escinda y la Subunidad 2 actúe y

puede fusionar las membranas (envoltura y membrana de la célula a infectar) ⁽⁴⁾.

Con todo esto, se puede comprender el ciclo de infección y replicación del virus ⁽⁵⁾:

- La proteína de Superficie (Spike) requiere del receptor ACE2 de la célula a infectar para adherir su subunidad S1, y de una Serino Proteasa 2 Transmembrana (TMPRSS2) que se une al sitio de escisión de la furina para permitir que la Subunidad S2 genere la fusión de las membranas.
- Una vez ingresado el virus a la célula, se desnuda su ARN en el citoplasma de la célula hospedadora, que al ser un ARN en sentido positivo actúa como ARN mensajero listo para iniciar la traducción a Proteínas No estructurales (NSP) que van a formar Complejos de Replicación-Transcripción junto a la ARN Polimerasa dependiente de ARN (RdRp), los cuales darán origen a la síntesis de ARN viral en organelos de replicación formados a partir del retículo endoplasmático de la célula hospedadora.
- Una vez sintetizado el ARN viral, las proteínas estructurales tales como la Proteína de la Nucleocápside (N), la Proteína de Envoltura (E), la Proteína de Membrana (M) y la Proteína de Superficie o Spike (S) se realiza el ensamblaje en el Complejo de Golgi.
- Para posteriormente transportarse hacia el exterior como nuevo Virión.

Para comprender cómo influyen las mutaciones en la generación de variantes, es necesario conocer la Organización Genómica del SARS-CoV-2 ⁽⁶⁾:

- Tiene un segmento genómico extenso de genes ORF1a y ORF 1b que van a codificar la traducción de Proteínas No Estructurales, las que participan en la síntesis de ARN viral.

- Tiene otro segmento genómico donde están los genes de las Proteínas Estructurales y Proteínas Accesorias, tales como el gen de la Proteína S que dará origen a la Subunidad 1, Subunidad 2 y al sitio de unión de la furina, el gen de la Proteína E, el gen de la Proteína M y el gen de la Proteína N, entre otros.

Mutaciones en *Ómicron*:

Existen 37 mutaciones en el gen S que codifican para la Proteína Spike de la variante *Ómicron*: 6 deleciones, 1 mutación de inserción y 30 mutaciones de sustitución ⁽⁷⁾.

Un laboratorio privado llamado *Lancet Laboratories* notó que las pruebas de rutina de PCR para el SARS-CoV-2 no lograban detectar un objetivo clave, el gen S. El genoma estaba tan mutado que la prueba no detectó el gen. El laboratorio compartió la secuencia con la Red de Vigilancia Genómica en Sudáfrica, y posteriormente OMS la bautizó como “*Ómicron*” ⁽⁸⁾.

Existe una superposición de mutaciones de la Proteína Spike específicas del linaje en las variantes de interés del SARS-CoV-2. Sin embargo, *Ómicron* tiene el número más alto de mutaciones únicas en la proteína Spike (26 mutaciones únicas) ⁽⁹⁾.

Al comparar las cargas mutacionales de las variantes *Ómicron* y Delta, se puede observar que *Ómicron* supera en número de mutaciones a Delta, especialmente en el gen de la Proteína Spike ⁽⁹⁾.

Potenciales implicancias clínicas:

Algunas mutaciones que se superponen con alfa, beta, gamma y delta (69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K y P681H) conducen a: 1) un aumento de la transmisibilidad, 2) una mayor afinidad de unión viral y 3) a un mayor escape a los anticuerpos⁽¹⁰⁾.

Se desconocen los efectos de la mayoría de las mutaciones *Ómicron* restantes, lo que genera un alto nivel de incertidumbre⁽¹¹⁾.

En relación a la Transmisibilidad, Gu y colaboradores demostraron la infección en 2 pacientes en Hong Kong con un virus variante *Ómicron* cuyo genoma era casi idéntico (con solo diferencia en 1 nucleótido). Ambos vacunados con 2 dosis de Vacuna de ARNm de Pfizer, se encontraban en un hotel en piezas separadas, al otro lado del pasillo. Los valores de Ct (18 y 19) indicaron cargas virales elevadas. Se concluyó transmisión aérea a través del pasillo, con una alta transmisibilidad⁽¹²⁾.

Las mutaciones *R203K* y *G204R* en la proteína de la nucleocápside también están asociadas con una mayor replicación del virus⁽¹³⁾.

Hasta ahora no se han planteado preocupaciones clínicas alarmantes, sin embargo, los casos graves de COVID-19 suelen presentarse varias semanas después de los síntomas iniciales asociados con la enfermedad leve. Por lo tanto, se deberá esperar para conocer el comportamiento clínico de esta variante⁽²⁾.

Los datos sugieren un aumento en los casos de reinfección en Sudáfrica, y esto se podría asociar con las mutaciones de escape inmunológico presentes en *Ómicron*. La evidencia a nivel de

población sugiere que la variante *Ómicron* está asociada con una capacidad sustancial para evadir la inmunidad de una infección previa^(2, 14).

Se están realizando rápidamente estudios en Sudáfrica para observar la neutralización de anticuerpos de esta variante, así como las interacciones con las células T, pero estos estudios tardarán varias semanas en completarse⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la detección, los diagnósticos actuales de PCR de SARS-CoV-2 continúan detectando esta variante. Varios laboratorios han indicado que uno de los tres genes diana no se detecta (llamado abandono del gen S o falla de la diana del gen S). Por lo tanto, esta prueba puede usarse como marcador para esta variante, a la espera de la confirmación de la secuenciación⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIÓN

La gran cantidad de mutaciones detectadas en la variante *Ómicron* genera importante incertidumbre respecto a las implicancias clínicas y epidemiológicas potenciales.

Parece razonable considerar el efecto conocido de las mutaciones en *Ómicron* en cuanto al aumento de la transmisibilidad, capacidad de unión al receptor y escape inmunológico.

Queda pendiente, según la evolución de los casos, determinar qué tan determinante es esta variante en la gravedad de los pacientes y en la efectividad de las vacunas.

Sin embargo, se debe seguir insistiendo en potenciar las medidas de prevención tales como

el uso de mascarilla, mantener distancia física adecuada, realizar ventilación de ambientes frecuentemente, lavado de manos frecuente y vacunación completa.

Los esfuerzos realizados por la comunidad científica en comprender los efectos de esta nueva variante han sido excepcionales, y esperamos tener respuestas a nuestras interrogantes lo antes posible.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Universidad de Valparaíso.

REFERENCIAS

1. OMS: “Tracking SARS-CoV-2 variants”. Last updated on 30 November 2021. Available in: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
2. Abdool S, Abdool Q. “Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic”. *The Lancet*. Published online December 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6)
3. Huang Y, Yang C, Xu Xf, Shu-Wen L. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 41, 1141–1149 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
4. Haddad et al. “SARS-CoV-2: Possible recombination and emergence of potentially more virulent strains”. *PLOS ONE* 16(5): e0251368 | May 25, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251368>
5. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell E.” Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design”. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00432-z>
6. Wong LY, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses — are we our own worst enemy? *Nat Rev Immunol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00656-2>
7. Venkatakrisnan A, Praveen A, Patrick L, Rohit S, Bharathwaj R, Niesen M, Soundararajan V. “Omicron Variant of Sars-cov-2 Harbors a Unique Insertion Mutation of Putative Viral or Human Genomic Origin.” *OSF Preprints*. December 3, 2021. <http://doi.org/10.31219/osf.io/f7txy>
8. Kupferschmidt K. “Startling new variant raises urgent questions”. *Science*. 02 Dec 2021; 374 (6572): 1178-1180. <https://doi.org/10.1126/science.acx9737>
9. Venkatakrisnan A, Praveen A, Patrick L, Rohit S, Bharathwaj R, Niesen M, Soundararajan V. “Omicron Variant of Sars-cov-2 Harbors a Unique Insertion Mutation of Putative Viral or Human Genomic Origin.” *OSF Preprints*. December 3, 2021. <http://doi.org/10.31219/osf.io/f7txy>

10. Greaney A, Starr T, Gilchuk P, Zost S, Binshtein E, Loes A, et al. “Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition”. *Cell Host Microbe*. 2021 Jan 13;29(1):44-57. e9. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.007>
11. Harvey W, Carabelli A, Jackson B, Gupta R, Thomson E, Harrison E, Ludden, et al. “SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape”. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jul;19(7):409-424. <http://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
12. Gu H, Krishnan P, Ng DYM, Chang LDJ, Liu GYZ, Cheng SSM, et al. “Probable transmission of SARS-CoV-2 omicron variant in quarantine hotel, Hong Kong, China, November 2021”. *Emerg Infect Dis*. Published online December 03, 2021. <https://doi.org/10.3201/eid2802.212422>
13. Wu H, Xing N, Meng K, Fu B, Xue W, Dong P, et al. “Nucleocapsid mutations R203K/G204R increase the infectivity, fitness, and virulence of SARS-CoV-2”. *Cell Host Microbe*. 2021 Nov 13: S1931-3128(21)00511-4. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2021.11.005>
14. Pulliam J, Schalkwyk C, Govender N, Gottberg A, Cohen Ch, Groome M, et al. “Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa”. *MedRxiv*. Posted December 02, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.11.11.21266068>
15. Torjesen I. “Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear”. *BMJ* 2021; 375: n2943. Published 29 November 2021. <http://doi.org/10.1136/bmj.n2943>
16. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 variant of concern, 2021 [cited 2021 Nov27]. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) [External Link](#)