

Impacto de la variante de interés Mu en la pandemia de COVID-19 en Colombia

Impact of the variant of interest Mu on the COVID-19 pandemic in Colombia

Brigitte Ofelia Peña-López¹  ; María Carolina Velásquez-Martínez¹  ; Bladimiro Rincón-Orozco^{1*}  

*brincon@uis.edu.co

Forma de citar: Peña López BO, Velásquez Martínez MC, Rincón Orozco B. Impacto de la variante de interés Mu en la pandemia de COVID-19 en Colombia. Salud UIS. 2022; 54: e22060. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22060> 

Resumen

Introducción: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 es el agente causante de la pandemia por COVID-19, su genoma ha mutado constantemente desde que fue descrito. El 30 de agosto de 2021, la Organización Mundial de la Salud denominó Mu a la variante de interés B.1.621, identificada por primera vez en Colombia. **Objetivo:** entender cómo los cambios genómicos de la variante Mu afectan la transmisibilidad viral, la gravedad de la enfermedad y la resistencia a las respuestas inmunitarias inducidas por vacunas. **Metodología:** se seleccionaron 29 artículos para desarrollar esta revisión. **Resultados:** se describen los aspectos epidemiológicos e inmunológicos más importantes de la variante Mu: mecanismos de evasión de la respuesta inmune, variación en la eficiencia de las vacunas, y cómo algunas de las mutaciones específicas pueden ser responsables de estos fenómenos. **Conclusiones:** la variante Mu es más resistente a la neutralización mediada por anticuerpos que otras variantes de interés y preocupación.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; COVID-19; Glicoproteína de la Espiga del Coronavirus; Vacunas; Aptitud Genética; Evasión Inmune; Pruebas de Neutralización; Epidemiología Molecular.

Abstract

Introduction: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 is the causative agent of the COVID-19 pandemic, whose genome has constantly mutated since it was described. On August 30, 2021, the World Health Organization named the variant of interest B.1.621, identified for the first time in Colombia, Mu. **Objective:** To understand how Mu's genomic changes affect viral transmissibility, disease severity, and resistance to vaccine-induced immune responses. **Methodology:** Twenty-nine articles were selected to develop this review. **Results:** The most important epidemiological and immunological aspects of the Mu variant are described: immune response evasion mechanisms, variation in the efficiency of vaccines, and how some of the specific mutations may be responsible for these phenomena. **Conclusions:** The Mu variant is more resistant to antibody-mediated neutralization than other variants of interest and concern.

Keywords: Coronavirus infections; COVID-19; Spike Glycoprotein, Coronavirus; Vaccines; Genetic Fitness; Immune Evasion; Neutralization Tests; Molecular Epidemiology.

¹Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Santander, Colombia.

Introducción

Los coronavirus son virus envueltos, genéticamente variables, que causan infecciones respiratorias en aves y en muchos mamíferos, incluido el ser humano. En las últimas dos décadas, los virus del género de los coronavirus han causado tres grandes brotes epidémicos: en 2002 el síndrome respiratorio agudo severo (por SARS-CoV), en 2012 el síndrome respiratorio de Oriente Medio (por MERS-CoV) y en 2019 el síndrome respiratorio agudo severo 2 (por SARS-CoV-2)¹.

La escala y las consecuencias de la pandemia por SARS-CoV-2 han sido las peores de todos los brotes. A finales de julio de 2022, se informó que aproximadamente 580 millones de personas habían sido infectadas por este virus². Además de los aspectos psicológicos, educativos, sociales, políticos, medioambientales y económicos causados por la pandemia³, ha aumentado la preocupación por la circulación de nuevas variantes del virus del SARS-CoV-2 en diferentes países.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un linaje de SARS-CoV-2 se califica como VOI si los cambios genéticos pueden afectar o predecir la afectación de características virales como la gravedad de la enfermedad (virulencia), la evasión inmunológica, diagnóstica, terapéutica o la transmisibilidad; y si causan una transmisión comunitaria significativa o múltiples grupos susceptibles en muchos países⁴.

Metodología de búsqueda

En la búsqueda bibliográfica se usaron los términos “Mu variant” AND “SARS-CoV-2”, en los campos de la base de datos PubMed y el motor de búsqueda Google Scholar®. Además, se revisaron bases de datos genómicos como GISAID, Nextstrain y Pango.

El período de búsqueda se estableció con base en los artículos publicados hasta julio de 2022, en idioma inglés o español sin fijar una fecha límite para inicio de la búsqueda. Para la revisión se tomaron en cuenta artículos originales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, en este caso, la población a tratar debía ser adulta (≥ 18 años). Además, se revisaron las referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios de interés. La búsqueda se realizó entre el 04 de diciembre de 2021 y el 20 de julio de 2022 y se obtuvieron 1490 resultados. Fueron excluidos aquellos artículos que no estuvieran en los idiomas seleccionados, sin acceso al texto completo, duplicados, con contenido insuficiente o irrelevante para el desarrollo del tema. Después de aplicar estos criterios se seleccionaron 29 artículos para el desarrollo de esta revisión.

Epidemiología

La OMS designó el 30 de agosto de 2021 una nueva variante del SARS-CoV-2 como variante de interés (VOI), la variante Mu^{4,5}. Esta variante está clasificada como B.1.621 (linaje PANGO) o 21H (clado Nextstrain), y se ha detectado en 60 países según reportes de GISAID (actualizado el 28 de julio de 2022)⁶.

La variante Mu fue identificada por primera vez en Colombia el 11 de enero de 2021, y ha mostrado un gran número de mutaciones que aumentan su infectividad. Para el 15 de febrero de 2022 ya se habían reportado 12 612 secuencias en el linaje B.1.621⁷. En la **Figura 1** se evidencia el aumento en el número de casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que se presentó en Colombia desde marzo hasta julio de 2021, el cual estuvo caracterizado por un predominio inicial de la variante Gamma e inducido posteriormente por la variante Mu, quien desplazó a las demás variantes presentes e impulsó la epidemia en el país desde ese momento⁸.

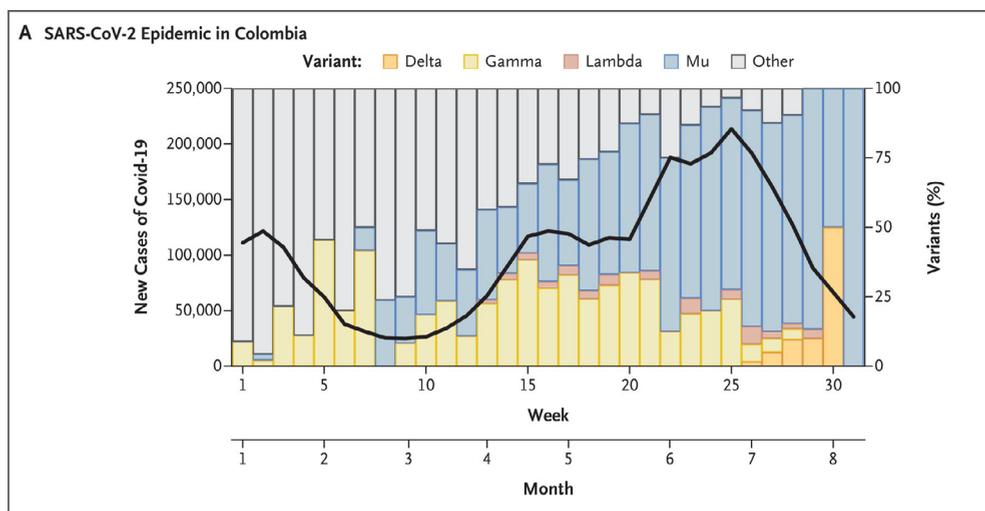


Figura 1. Nuevos casos de COVID-19 en Colombia desde enero hasta agosto de 2021. Tomado de Uriu *et al.*⁹

En Colombia se han ido reforzando las capacidades de vigilancia genómica por secuenciación, con el fin de reconocer la magnitud de la transmisión de las variantes del virus y de detectar alertas epidemiológicas de manera oportuna. Es así como se pudo establecer que Mu fue la variante de interés más extendida durante el tercer pico en Colombia entre abril y finales de agosto de 2021⁸.

La información registrada en Nextstrain, resumida en la **Figura 2**, refleja cómo la variante Mu se vuelve predominante en Colombia en mayo de 2021, incluso por encima de otras variantes locales suramericanas (Gamma y Lambda)¹⁰. No obstante, dos meses después, los datos de la secuenciación empiezan a mostrar la introducción de la variante de preocupación (VOC) Delta y el rápido desplazamiento de la variante Mu. En este contexto, se debe tener en cuenta que la inmunidad contra Mu se estuvo acumulando durante casi 6 meses mientras que la variante Delta se acababa de introducir.

Por medio de la estimación de las tasas de crecimiento se logró predecir que a principios de julio de 2021 las

variantes Mu y Delta serían más transmisibles que los virus parentales¹¹. Posteriormente, los análisis de datos recopilados en GISAID, mostrados en la **Figura 3A**, demostraron que los números de reproducción efectivos R_t de las variantes Mu y Delta fueron mayores a 1 en la mayoría de los estados de la Unión Americana durante este mes, mientras que las variantes Alfa, Beta y Gamma estuvieron por debajo de 1¹². En ese momento se anunciaba el levantamiento de las restricciones y había incertidumbre sobre cómo afectaría las tasas de transmisión de estas dos variantes¹³.

Por otra parte, Bedford y Figgins implementaron un modelo de ventaja de crecimiento fijo, con el cual fue posible calcular la aptitud de las variantes en cuanto al nivel de transmisión, encontrando que solo Épsilon carecía de una ventaja positiva frente a otros virus ancestrales, como se observa en la **Figura 3B**, mientras que Alfa, Beta, Gamma e Iota presentaron una ligera ventaja, y las variantes Mu y Delta mostraron las mayores ventajas de crecimiento¹².

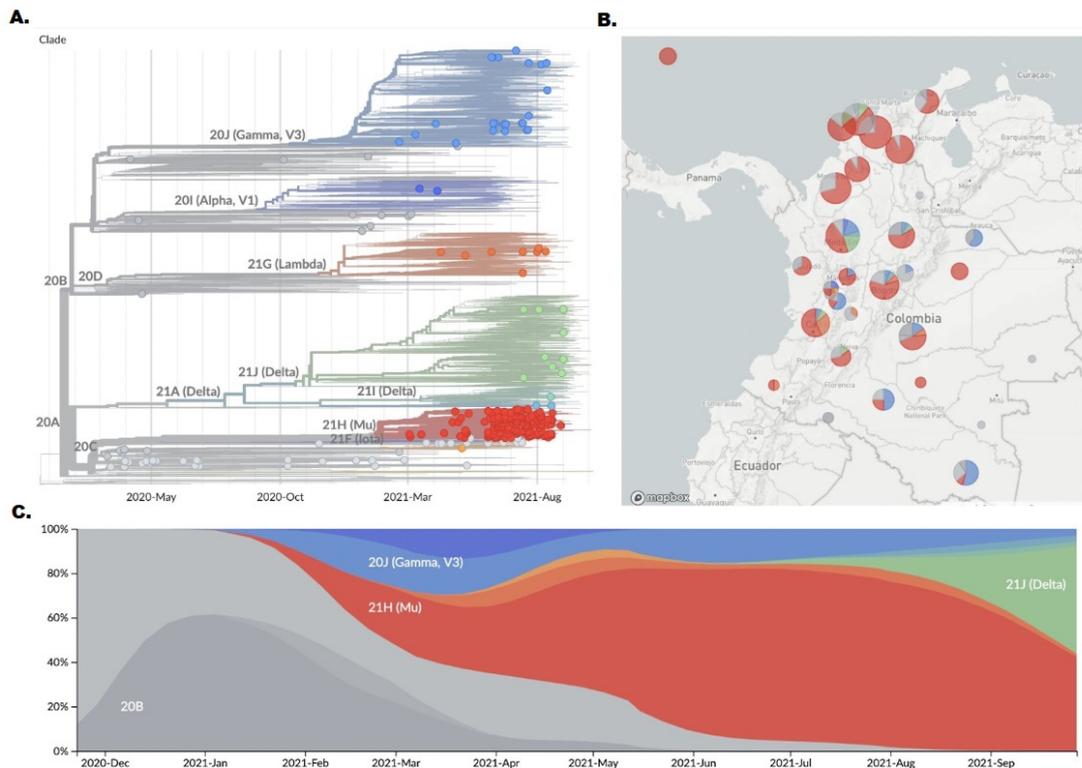
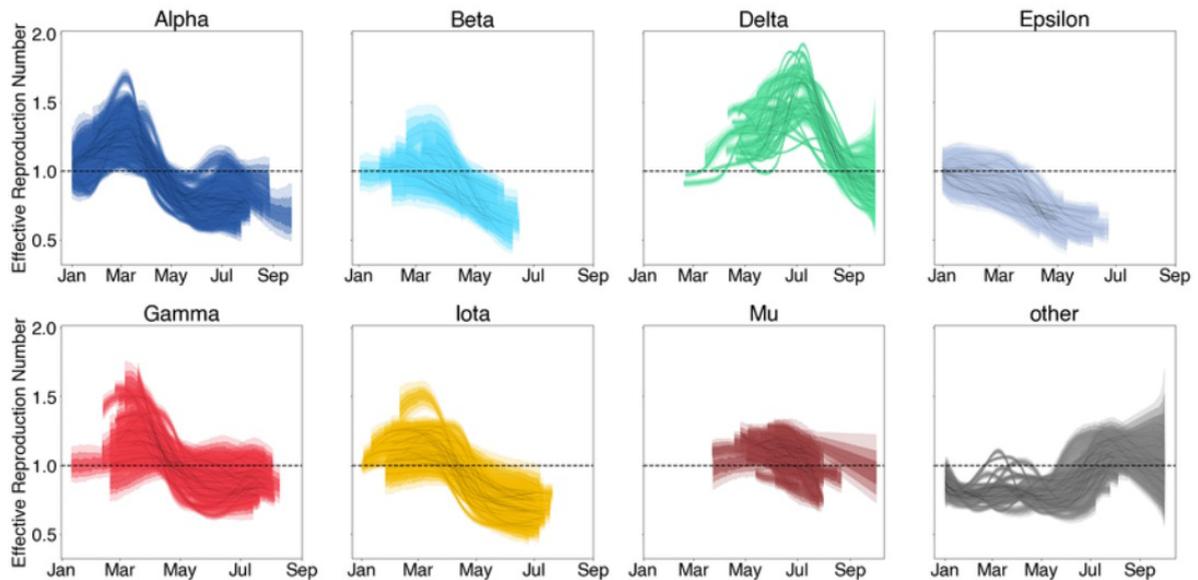


Figura 2. Epidemiología genómica del SARS-CoV-2 con submuestreo centrado en Colombia: (A) en el árbol filogenético se muestran las mutaciones como círculos de colores, a la derecha están las secuencias, las cuales se agrupan en función de las mutaciones que comparten; (B) los círculos (demos) asocian muestras (puntas en el árbol) con ubicaciones en el mapa. El área del círculo transmite el número de muestras asociadas con la ubicación actual, el color transmite la variante de SARS-CoV-2 y la ubicación representa la resolución geográfica; y (C) gráfica de área agrupada con las frecuencias de las variantes de SARS-CoV-2 (coloreadas por clado y normalizadas al 100 % en cada punto de tiempo para 44 de un total de 3580 puntas en el árbol). Tomado de Nextstrain¹⁰.

A.



B.

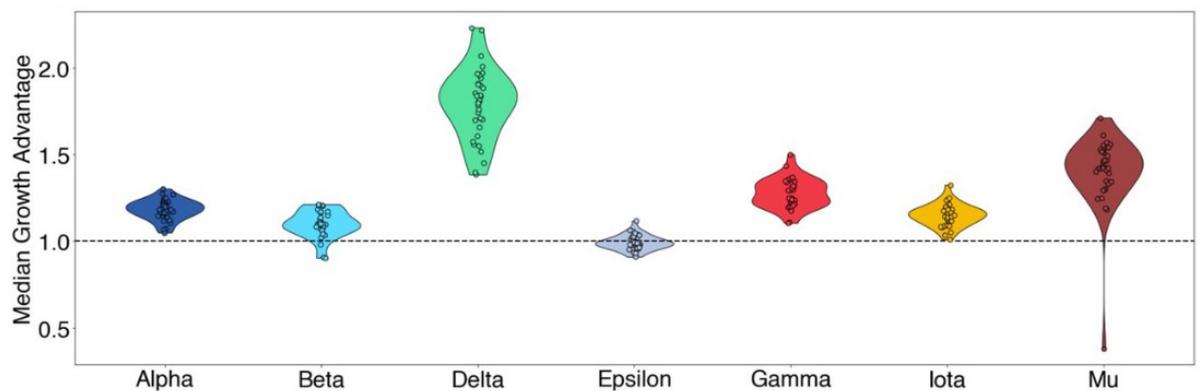


Figura 3. A) Diferencias en los números de reproducción efectivos de las VOI y VOC y B) Ventajas de crecimiento de 7 variantes del SARS-CoV-2 en EE. UU. Tomado de Bedford y Figgins¹².

Esta información se traduce en cómo las variantes Alfa, Beta, Gamma e Iota impulsaron los primeros tres picos (julio 2020, diciembre 2021, marzo 2021), que luego fueron reemplazadas en abril de 2021 por la llegada de Mu y Delta con mayores ventajas de crecimiento. Es probable que, en ausencia de Delta, la variante Mu se hubiera extendido más ampliamente. Finalmente, el 9 de marzo de 2022, la OMS desescala a la variante Mu como VOI y declara que no circula en la actualidad ninguna variante de interés⁴.

Aptitud mutacional de la variante Mu del SARS-CoV-2

Las recombinaciones, inserciones, deleciones o malas incorporaciones de nucleótidos en el genoma viral dan como resultado las variantes virales, las cuales son seleccionadas naturalmente en su proceso evolutivo debido a la aparición de características que mejoran su supervivencia y propagación, por ejemplo, una mayor virulencia, transmisibilidad y escape inmunológico¹⁴.

Se estima que cada mes este coronavirus adquiere aproximadamente dos mutaciones¹⁵. La aparición de nuevas variantes de SARS-CoV-2 puede explicar el aumento en el número de casos de COVID-19 en diferentes países en septiembre de 2021, y esto puede confirmarse mediante la secuenciación del genoma en muestras clínicas.

Según los datos de secuenciación reportados, la variante Mu (B.1.621) presenta nueve mutaciones en la proteína de espiga: T95I (en el 94,6 % de las secuencias), Y144S (74,9 %), Y145N (83,5 %), R346K (96,3 %), E484K (93,0 %), N501Y (93,3 %), D614G (97,4 %), P681H (97 %) y D950N (87,4 %) ^{16,17}. Y dos mutaciones menos comunes: Y449N (4,5 %) y E583D (4,8 %), presentes especialmente en el sublinaje B.1.621.2 en el 90,4 % y 97,1 %, respectivamente¹⁷. La variante Mu también tiene una delección de cambio de marco de lectura de 4 nucleótidos en el ORF3a, que modifica dos aminoácidos (V256I y N257Q) y a continuación genera un codón de parada (P258*)¹⁸.

El dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés Receptor-Binding Domain) de la proteína de la espiga, además de mediar la adhesión y entrada del virus en las células hospederas, es en donde están los sitios de mutación más efectivos^{19,20}. Se cree que las mutaciones en la región del RBD aumentan la transmisibilidad en

las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351) y Gamma (P.1); la virulencia en la variante Alfa (B.1.1.7); y reducen la eficacia de las vacunas contra las variantes Alfa (B.1.1.7) y Beta (B.1.351)^{20,21,22}.

Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, muchas de las mutaciones que se encuentran en la variante Mu se han detectado previamente en VOC con una prevalencia mayor al 75 % en al menos un linaje²³. Un ejemplo de algunas mutaciones comunes en la proteína espiga que se comparten en Mu y otras VOI/VOCs son E484K, N501Y y D614G^{23,24}. Adicionalmente, en el 35,2 % de las secuencias de la variante Delta se ha confirmado la sustitución T95I; así como se han detectado muy frecuentemente las sustituciones E484K y N501Y en Gamma y Beta; N501Y en Alfa; y D641G en Alfa, Beta, Delta y Gamma^{17,25}.

Existen además otras mutaciones compartidas entre la variante Mu y otras VOI/VOCs²⁴. Estas mutaciones generalizadas pueden permitir que la variante Mu y sus sublinajes infecten eficazmente las células hospederas, evadan el sistema inmunitario o desafíen la protección inducida por las vacunas^{27,28,29,30}. Tal parece que la circulación y aparición de nuevas VOI/VOCs será un reto continuo durante la pandemia de COVID-19.

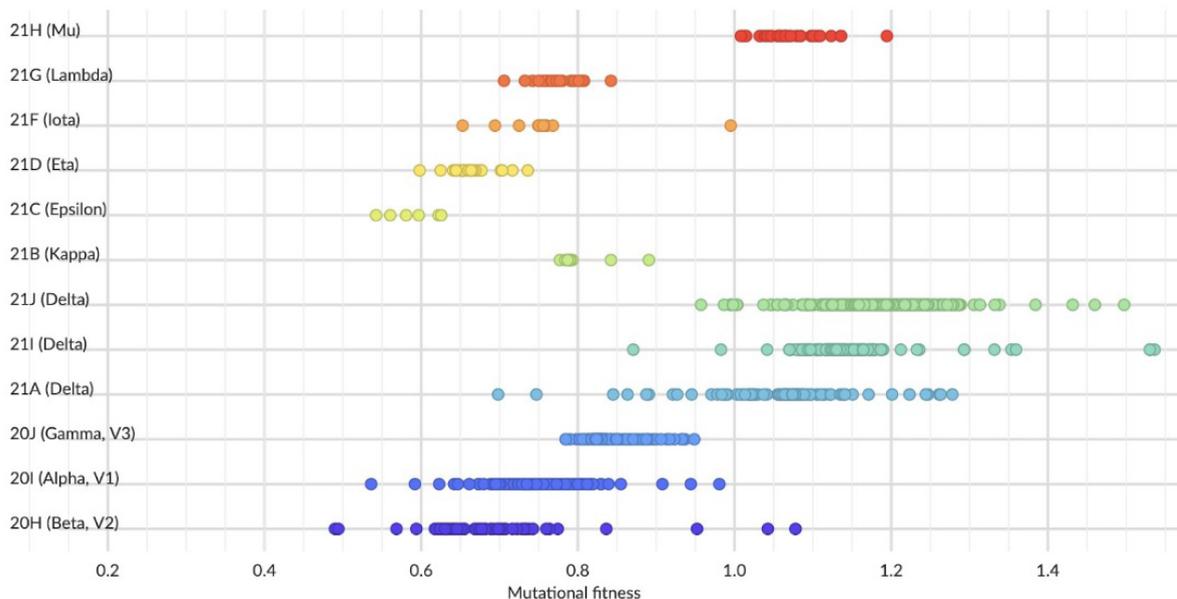


Figura 4. Aptitud mutacional de las VOC/VOIs de SARS-CoV-2. Tomado de Nextstrain³¹.

Investigadores del Instituto Broad del MIT y Harvard desarrollaron un modelo de regresión logística multinomial bayesiano jerárquico llamado PyR 0 que infiere la transmisibilidad relativa de los linajes virales, detecta el aumento en la prevalencia e identifica las mutaciones priorizando aquellas que están asociadas y son de interés para la caracterización funcional¹¹.

Al aplicar PyR 0 a todos los genomas de SARS-CoV-2 disponibles públicamente, se demostró que la variante Mu contaba con un patrón mutacional que le confería una aptitud más alta que a las demás variantes no Delta³¹. Este patrón de aptitud genética se grafica en la **Figura 4**.

En este sentido, si las mutaciones en una región dan como resultado virus más aptos, los clados que tienen estas mutaciones deberían expandirse más rápidamente. Esto se ha comprobado en el dominio S1 de la proteína espiga, en donde hay una alta tasa de sustituciones de aminoácidos no sinónimas, que dan como resultado una mayor prevalencia de aquellos clados con más mutaciones en S1³².

Por ejemplo, la sustitución E484K, ubicada en el RBD en S1 ocurre de manera continua e independiente en las VOC/VOIs emergentes del SARS-CoV-2 en todo el mundo²³. Esta mutación es responsable de que el virus se adapte cada vez más a su hospedero, mejorando la afinidad de unión al receptor y dando como resultado una presión selectiva positiva^{33,34}.

Se ha visto que, aunque la mutación E484K no afecta el título viral, sí reduce la neutralización de anticuerpos cuando se compara con linajes del virus que no tienen la mutación, utilizando tanto sueros convalecientes como sueros posvacunación (Pfizer-BioNTech)^{27,35}. Esta resistencia a la actividad neutralizante de los anticuerpos se ha evidenciado en diferentes linajes portadores de la mutación, por ejemplo, en las variantes Alfa, Beta y Gamma de SARS-CoV-2^{33,36,37}.

Evasión inmune de la variante Mu del SARS-CoV-2

En cuanto a la eficacia de las vacunas contra la variante Mu del SARS-CoV-2, se ha informado que la vacuna de ARNm BNT162b2 tiene una efectividad neutralizante del 76 % contra Mu en comparación con el 96 % contra la cepa parental²⁹. Por otra parte, la eficacia de la vacuna Janssen, 14 días después de la primera dosis, fue del 43,9 % contra Mu, aumentando a 63,1 % tras la segunda dosis, en comparación con el 72 % contra la

cepa parental. Por lo tanto, no se demostró una eficacia estadísticamente significativa³⁸. En relación con la vacuna Moderna, en un estudio de casos y controles se evidenció que la efectividad contra la variante Mu después de dos dosis fue del 90,4 % (73,9 % a 96,5 %) en comparación con el 94% contra la cepa parental³⁹.

Esto plantea una gran preocupación por la circulación de las variantes del SARS-CoV-2 resistentes a las vacunas. Con respecto a esto, un grupo japonés ha informado que los linajes Mu son significativamente ($p=0,031$) más resistentes a la neutralización mediada por suero de convalecientes en comparación con otras VOC/VOIs^{9,28}.

De igual manera, se ha evidenciado que en general las VOC/VOI presentan resistencia a la inmunidad humoral, ya sea provocada por infección natural o por vacunación, y que esta resistencia facilita significativamente la propagación del virus en poblaciones que se creían protegidas^{20,40}.

En un estudio sobre resistencia a los sueros de pacientes convalecientes e individuos inmunizados con las vacunas contra COVID-19, se asoció la resistencia con una variedad de mutaciones en la proteína de espiga (S)⁴¹. Algunas de las mutaciones en la proteína S de la variante Mu son compartidas con otras VOC. Particularmente, se encontró que la sustitución E484K, que también se encuentra en las VOC Beta y Gamma, provocó la mayor reducción en la capacidad de neutralización⁴¹.

Existen diferentes métodos que permiten la detección de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2: desde las pruebas de neutralización por reducción de placas (PRNT, por sus siglas en inglés Plaque Reduction Neutralization Test) que requieren instalaciones de bioseguridad de nivel 3, pasando por los protocolos basados en pseudovirus e incluyendo los ensayos inmunoenzimáticos como el cPass (GenScript, USA)^{42,43}.

En el caso de los protocolos con pseudovirus, estos se han correlacionado adecuadamente con los títulos de neutralización^{44,45,46}. Tal es el caso de la Universidad de Tokio, en donde se generaron pseudovirus con la proteína S de la variante Mu y de otras VOC/VOI con el fin de medir su sensibilidad ante la acción de los anticuerpos inducidos de manera natural y vacunal contra SARS-CoV-2⁹. Estos ensayos demostraron que, en comparación con el SARS-CoV-2 original, la variante Mu es 10,6 veces más resistente a los sueros de personas convalecientes infectadas en etapas

tempranas de la pandemia y 9,1 veces más resistente a los sueros de personas vacunadas con BNT162b2. Al comparar la variante Mu con la Beta (la variante con mayor resistencia en ese momento), se comprobó que Mu era más resistente a la neutralización por sueros de convalecientes y sueros vacunales (2,0 y 1,5 veces, respectivamente)⁹.

Igualmente, Wang *et al.* confirmaron estos resultados con pseudovirus de todas las VOC/VOI y evaluaron la sensibilidad a los anticuerpos neutralizantes inducidos tanto por infecciones como por dos dosis de la vacuna CoronaVac. El ensayo con sueros de convalecientes reveló una reducción en la neutralización de 7,5 veces contra la variante Mu en comparación con el SARS-CoV-2 parental y de 6,4 veces con sueros de personas vacunadas con CoronaVac⁴⁷.

En este contexto, la Universidad Industrial de Santander, en colaboración con el Hospital Charité de Berlín y el Centro Alemán de Investigación de Infecciones (DZIF), decidió monitorear y caracterizar a la variante Mu llevando a cabo ensayos PRNT50, utilizando virus infecciosos y sueros de pacientes colombianos infectados naturalmente y vacunados³⁰. Los ensayos PRNT, además de ser más sensibles, permiten evaluar la aptitud de SARS-CoV-2 y el impacto que pueden tener mutaciones en otras proteínas diferentes a la proteína S^{48,49}.

En esta publicación logramos caracterizar comparativamente la neutralización de la variante Mu y de las VOC presentes hasta la fecha (Alfa, Beta, Gamma, Delta). En la **Figura 5** se detalla cómo los anticuerpos derivados de las personas vacunadas con BNT162b2 (BioNtech-Pfizer), AZD1222 (AstraZeneca) y CoronaVac (Sinovac) neutralizaron en promedio 10,5 veces menos a la variante Mu que a la cepa parental, mientras que los anticuerpos derivados de personas infectadas naturalmente neutralizaron a la variante Mu 7,9 veces menos, esto confirma el potencial de evasión de la variante Mu a la inmunidad humoral neutralizante³⁰.

Adicionalmente, se evaluaron las diferencias antigénicas entre 4 VOC, Mu y un aislado temprano³⁰. Para facilitar la visualización de los datos se usó una técnica computacional en donde las distancias representan las similitudes o diferencias antigénicas entre las variantes⁵⁰. En este caso, cada unidad de distancia antigénica (AU) equivale a una dilución doble en PRNT 50. De tal manera, la mayoría de los sueros de vacunados se agruparon junto con la cepa parental y la variante Alfa, alejándose antigénicamente de Mu. En cuanto a los individuos infectados naturalmente, Mu se encuentra cerca de Beta y aún más lejos de las demás variantes³⁰.

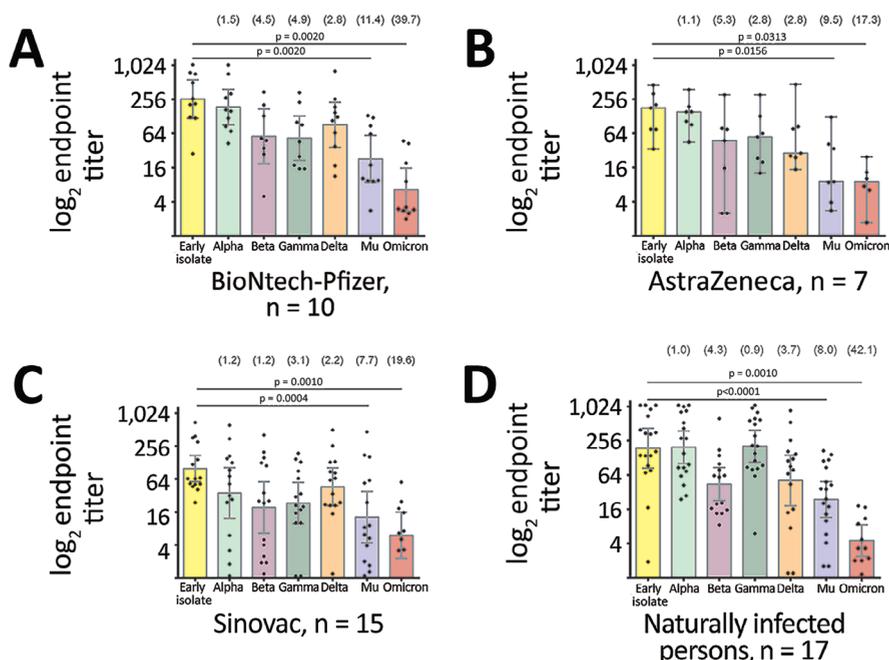


Figura 5. Neutralización de variantes de SARS-CoV-2 a partir de muestras de suero de personas inmunizadas con (A) BNT162b2, (B) AZD1222, y (C) CoronaVac. D) Neutralización de variantes de SARS-CoV-2 mediante muestras de suero de personas infectadas de forma natural que dieron positivo para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 durante un estudio de seroprevalencia en noviembre de 2020. Tomado de Oliveira-Filho, Rincón-Orozco *et al.*³⁰

En general, Mu muestra un patrón similar a Beta en cuanto al porcentaje de neutralización y cartografía antigénica, esto concuerda con lo reportado por Miyakawa *et al.* en donde observaron las neutralizaciones más bajas por parte de las variantes Mu y Beta con un 76 % y 72 %, respectivamente²⁹. Esta información es la evidencia de cómo las diferencias genéticas se ven reflejadas a nivel antigénico, y se corresponden con la evasión inmune de Mu y la disminución en la eficacia de las vacunas frente a esta variante.

Conclusiones

La comparación de la proteína S de diferentes variantes del SARS-CoV-2 y del virus completo reveló que la variante Mu es más resistente a la neutralización mediada por anticuerpos presentes en el suero de pacientes convalecientes y vacunados que las demás VOI y las VOC Alfa, Beta, Gamma y Delta.

Necesitamos alcanzar la endemidad a través de la inmunidad y esta se puede conseguir por medio de la infección natural o mediante vacunación. No obstante, la infección da espacio para que el virus se siga transmitiendo y evolucionando en los hospederos. En consecuencia, es preciso intensificar no solo los programas de vacunación sino también los de vigilancia genómica, refinando los protocolos de evaluación de mutaciones puntuales y múltiples para establecer asociaciones con el escape de anticuerpos neutralizantes.

Perspectiva de futuro

Si se suspenden las medidas de prevención, como el uso de tapabocas, el distanciamiento físico y la higiene respiratoria, se evidenciarían implicaciones importantes para la salud pública de regiones y países con circulación activa de diferentes variantes del SARS-CoV-2. El virus continuará adaptándose al hospedero humano, se seguirán acumulando mutaciones y apareciendo variantes, reafirmando la importancia de mantener sistemas de ventilación de alta calidad en el interior de los sitios de trabajo y aulas o salas de conferencias.

La comprensión colectiva sobre la biología y epidemiología del SARS-CoV-2 puede poner de relieve la importancia de aceptar vivir con el SARS-CoV-2 como una “nueva normalidad”, Esto no equivale al abandono de las contramedidas de salud pública, pero puede ser un reto en las sociedades en donde los individuos se resisten a vacunarse o en el uso del tapabocas. Los mismos retos son más graves en los

países pobres que se esfuerzan económicamente para conseguir los recursos sanitarios adecuados y mantener las contramedidas. Además, aceptar y propagar los hechos basados en evidencia científica en lugar de la desinformación sobre el SARS-CoV-2, el COVID-19 y la pandemia es tan fundamental ahora como lo fue al principio de la pandemia.

Referencias

1. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Singh Malik Y, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174–84. PMID: 32275259 Available from: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_7.pdf
2. Coronavirus Death Rate (COVID-19) - Worldometer [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/>
3. L'Angiocola PD, Monti M. COVID-19: the critical balance between appropriate governmental restrictions and expected economic, psychological and social consequences in Italy. Are we going in the right direction? *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2020; 91(2):35. doi: [10.23750/abm.v91i2.9575](https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9575)
4. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
5. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 31 August 2021. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---31-august-2021>
6. GISAID - hCov19 Variants. 2022 [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
7. B.1.621 Lineage Report. 2022 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://outbreak.info/situation-reports?pango=B.1.621>
8. Noticias coronavirus-genoma. 2021 [cited 2021 May 2]. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-genoma.aspx>
9. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada T, Kaneda A, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. *N Engl J Med.* 2021; 16:385(25): 2397–2399. doi: [10.1056/NEJMc2114706](https://doi.org/10.1056/NEJMc2114706)
10. Nextstrain / ncov / gisaid / south-america. [cited 2022 Apr 12]. Available from: https://nextstrain.org/ncov/gisaid/south-america?dmax=2021-08-21&f_country=Colombia&r=division
11. Obermeyer F, Jankowiak M, Barkas N, Schaffner SF, Pyle JD, Yurkovetskiy L, et al. Analysis of

- 6.4 million SARS-CoV-2 genomes identifies mutations associated with fitness. medRxiv. 2022; 16: 2021.09.07.21263228. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.07.21263228>
12. Figgins MD, Bedford T. SARS-CoV-2 variant dynamics across US states show consistent differences in effective reproduction numbers. medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.09.21267544>
 13. BBC News Mundo. Estados Unidos levantará las restricciones para los viajeros que estén vacunados a partir de noviembre - BBC News Mundo. 2021 [cited 2022 Apr 15]; Available from: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-58605154>
 14. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet* 2021; 17: 22(12): 757–773. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00408-x>
 15. Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou-Sinanidou M, Rambaut A, Lemey P, Baele G. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *Virus Evol.* 2020; 1: 6(2). doi: <https://doi.org/10.1093/ve/veaa061>
 16. SARS-CoV-2 Variants - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB). [cited 2022 Apr 15]. Available from: https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/#sec_b-1-621
 17. Abdel Latif A, Mullen JL AM et al. Center for Viral Systems Biology. outbreak.info, Lineage Comparison. 2022. Available from: <https://outbreak.info/compare-lineages?pango=Mu&gene=S&threshold=75&sub=true&dark=false> doi: [10.1101/2022.01.27.22269965](https://doi.org/10.1101/2022.01.27.22269965)
 18. CoVariants: 21H (Mu). [cited 2022 May 8]. Available from: <https://covariants.org/variants/21H.Mu>
 19. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 1: 5(4): 562–569. doi: [10.1038/s41564-020-0688-y](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y)
 20. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(7): 409. doi: [10.1038/s41579-021-00573-0](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0)
 21. McCormick KD, Jacobs JL, Mellors JW. The emerging plasticity of SARS-CoV-2. *Science.* 2021; 26: 371(6536): 1306–1308. doi: [10.1126/science.abg4493](https://doi.org/10.1126/science.abg4493)
 22. Barton MI, Macgowan S, Kutuzov M, Dushek O, Barton GJ, Anton Van Der Merwe P. Effects of common mutations in the SARS-CoV-2 Spike RBD and its ligand, the human ACE2 receptor on binding affinity and kinetics. *Elife.* 2021; 10. doi: [10.7554/eLife.70658](https://doi.org/10.7554/eLife.70658).
 23. ECDC. SARS-CoV-2 variants of concern as of 7 April 2022. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
 24. Rahimi F, Kamali N, Bezmin Abadi AT. The Mu strain: the last but not least circulating ‘variant of interest’ potentially affecting the COVID-19 pandemic. *Future Virol.* 2021; 17(1): 5–8. doi: [10.2217/fvl-2021-0269](https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0269)
 25. Abdel Latif A MJA et al. Center for Viral Systems Biology. outbreak.info. Mu Variant Report. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.outbreak.info/situation-reports/Mu>
 26. CoVariants: Shared Mutations. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://covariants.org/shared-mutations>
 27. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Alshammary H, Amoako AA, et al. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. *The Lancet Microbe.* 2021; 2(7): e283. doi: [10.1016/S2666-5247\(21\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00068-9)
 28. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada T, Kaneda A, et al. Ineffective neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine sera. *bioRxiv* 2021.09.06.459005; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.06.459005>
 29. Miyakawa K, Jeremiah SS, Kato H, Ryo A. Neutralizing efficacy of vaccines against the SARS-CoV-2 Mu variant. medRxiv. 2021; 26:2021.09.23.21264014. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.23.21264014>
 30. de Oliveira-Filho EF, Rincon-Orozco B, Jones-Cifuentes N, Peña-López B, Mühlemann B, Drosten C, et al. Effectiveness of Naturally Acquired and Vaccine-Induced Immune Responses to SARS-CoV-2 Mu Variant. *Emerg Infect Dis.* 2022; 13: 28(8). doi: [10.3201/eid2808.220584](https://doi.org/10.3201/eid2808.220584)
 31. Epidemiología genómica del SARS-CoV-2 con submuestreo global. 2021 [cited 2022 Apr 12]. Available from: https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global?branches=hide&l=scatter&scatterX=mutation_al_fitness&scatterY=clade_membership
 32. Kistler KE, Huddleston J, Bedford T. Rapid and parallel adaptive mutations in spike S1 drive clade success in SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe.* 2022; 30(4): 545–555. doi: [10.1016/j.chom.2022.03.018](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.03.018)
 33. Ferrareze PAG, Franceschi VB, Mayer A de M, Caldana GD, Zimmerman RA, Thompson CE. E484K as an innovative phylogenetic event for viral evolution: Genomic analysis of the E484K spike mutation in SARS-CoV-2 lineages from Brazil.

- Infect Genet Evol. 2021; 1: 93: 104941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104941>
34. Resende PC, Gräf T, Paixão ACD, Appolinario L, Lopes RS, Mendonça AC da F, et al. A potential sars-cov-2 variant of interest (Voi) harboring mutation e484k in the spike protein was identified within lineage b.1.1.33 circulating in Brazil. *Viruses*. 2021; 13(5): 724. doi: [10.3390/v13050724](https://doi.org/10.3390/v13050724)
 35. Uwamino Y, Yokoyama T, Shimura T, Nishimura T, Sato Y, Wakui M, et al. The effect of the E484K mutation of SARS-CoV-2 on the neutralizing activity of antibodies from BNT162b2 vaccinated individuals. *Vaccine*. 2022; 3; 40(13): 1928. doi: [10.1016/j.vaccine.2022.02.047](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.047)
 36. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med*. 2021; 26: 27(5): 917–924. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>
 37. Zhang M, Gong Y, Jiao S. Neutralization heterogeneity of circulating SARS-CoV-2 variants to sera elicited by a vaccinee or convalescent. *Future Virol*. 2022; 17(6): 403–413. doi: [10.2217/fvl-2021-0100](https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0100)
 38. Janssen Biologics. COVID-19 VACCINE JANSSEN® Ad26.COVS DATA SHEET. [cited 2022 May 8]. Available from: <https://www.medsafe.govt.nz/Profes/Datasheet/c/COVID19VaccineJansseninj.pdf>
 39. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Luo Y, Lee GS, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ*. 2021; 15: 375. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068848>
 40. WHO. Declaración provisional sobre la inmunidad híbrida y el aumento de las tasas de seroprevalencia de la población. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-06-2022-interim-statement-on-hybrid-immunity-and-increasing-population-seroprevalence-rates>
 41. Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir R, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021; 593: 136-141. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7>
 42. Riepler L, Rössler A, Falch A, Volland A, Borena W, Kimpel J, et al. Comparison of four SARS-CoV-2 Neutralization Assays. *Vaccines*. 2021; 9(1):1–14. doi: [10.3390/vaccines9010013](https://doi.org/10.3390/vaccines9010013)
 43. COVID-19 Detection | cPass™ Kit Technology. [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.genscript.com/covid-19-detection-cpass.html>
 44. Almahboub SA, Algaissi A, Alfaleh MA, ElAssouli MZ, Hashem AM. Evaluation of Neutralizing Antibodies Against Highly Pathogenic Coronaviruses: A Detailed Protocol for a Rapid Evaluation of Neutralizing Antibodies Using Vesicular Stomatitis Virus Pseudovirus-Based Assay. *Front Microbiol*. 2020; 11: 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02020>
 45. Donofrio G, Franceschi V, Macchi F, Russo L, Rocci A, Marchica V, et al. A simplified SARS-CoV-2 pseudovirus neutralization assay. *Vaccines*. 2021; 9(4): 389. doi: [10.3390/vaccines9040389](https://doi.org/10.3390/vaccines9040389)
 46. Neerukonda SN, Vassell R, Herrup R, Liu S, Wang T, Takeda K, et al. Establishment of a well-characterized SARS-CoV-2 lentiviral pseudovirus neutralization assay using 293T cells with stable expression of ACE2 and TMPRSS2. *PLoS One*. 2021; 16(3): e0248348. doi: [10.1371/journal.pone.0248348](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248348). eCollection 2021
 47. Wang Y, Ma Y, Xu Y, Liu J, Li X, Chen Y, et al. Resistance of SARS-CoV-2 Omicron variant to convalescent and CoronaVac vaccine plasma. *Emerg Microbes Infect*. 2022; 11(1): 424. doi: [10.1080/22221751.2022.2027219](https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2027219)
 48. Deshpande GR, Sapkal GN, Tilekar BN, Yadav PD, Gurav Y, Gaikwad S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Indian J Med Res*. 2020; 152(1–2): 82. doi: [10.4103/ijmr.IJMR_2382_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2382_20).
 49. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigail J, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18(2): 318. doi: [10.1038/s41423-020-00588-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-00588-2)
 50. Fouchier RAM, Smith DJ. Use of Antigenic Cartography in Vaccine Seed Strain Selection. *BioOne*. 2010; 54(1 Suppl): 220-223. doi: [10.1637/8740-032509-ResNote.1](https://doi.org/10.1637/8740-032509-ResNote.1)