

## Reporte nº22: Provincias de Jujuy, Salta y Tucumán - 1 de junio de 2021

*Análisis de la PRIMERA OLA en las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán: Caracterización genómica de SARS-CoV-2 de pacientes con diagnóstico de la COVID-19 entre marzo y septiembre de 2020.*

### RESUMEN

Se realizó la secuenciación del **genoma completo** de SARS-CoV-2 a partir de **71** muestras obtenidas de individuos con diagnóstico de la COVID-19 de las provincias del **noroeste argentino: Jujuy (9 casos), Salta (36 casos) y Tucumán (30 casos)**, correspondientes al período comprendido entre marzo y septiembre del 2020. **Las secuencias obtenidas fueron asignadas a tres linajes: B.1.499 (94,4%), B.1 (4,2%) y B.1.1.33 (1,4%),** reportados previamente en Argentina. Se observaron varias introducciones virales y la formación de *clusters* locales de transmisión, tanto dentro de las provincias como regionales.

Como parte de la evolución natural del virus, se encontraron cambios aminoacídicos en distintas regiones del genoma viral de algunas secuencias, entre ellas en la región que codifica para la proteína *Spike*. Sin embargo, las implicancias de estos cambios no revisten por el momento consecuencias en la biología viral.

Este informe analiza la circulación de SARS-CoV-2 en tres provincias del noroeste argentino que se encontraban en distintas situaciones epidemiológicas por lo que abarcan distintos períodos de tiempo.

Para el caso de la provincia de Tucumán, el período de análisis comprende desde el 31/03/2020 al 04/05/2020 (SE 14 a 19). Para la provincia de Salta, el período abarca desde el 26/06/2020 al 02/09/2020 (SE 26 a 36). Por último, el período de análisis en la provincia de Jujuy incluye una muestra con fecha del 27/04/2020 (SE 18) y otras muestras tomadas entre el 16/07/2020 al 04/09/2020 (SE 29 a 36).

**El principal objetivo de este reporte fue describir la introducción y circulación de los linajes de SARS-CoV-2 en las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán, y profundizar el estudio del origen y evolución de los grupos relevantes en cada provincia y su interrelación con el virus circulante de otras provincias de nuestro país.**

### Situación en el territorio nacional durante el período de análisis

Respecto de la situación epidemiológica de la nación, al inicio del período de análisis de este informe, se encontraba en vigencia el Aislamiento Social, Preventivo y Obligatorio (ASPO) estricto en todo el territorio argentino, la circulación entre provincias se encontraba restringida y fronteras internacionales cerradas. En el mes de junio la mayor parte del territorio nacional pasó a fase de distanciamiento social (DISPO) y se comienzan a habilitar las reuniones familiares, las actividades culturales y religiosas.

## Situación epidemiológica de las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán durante el período de análisis

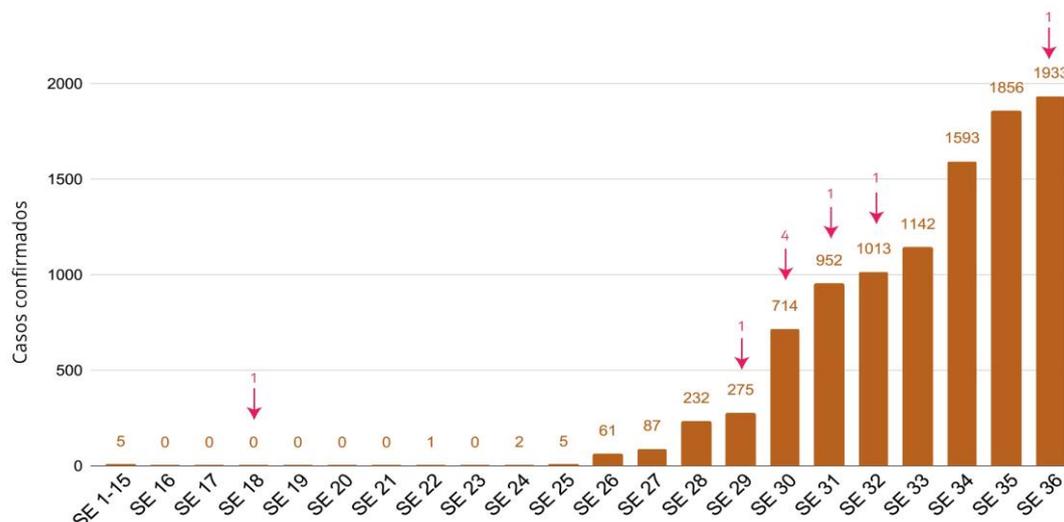
### PROVINCIA DE JUJUY

Desde el 17/03/2020 (SE 12) hasta el 17/04/2020 (SE 15), Jujuy notificó 5 casos confirmados de la COVID-19. A comienzos de mayo, se estableció una flexibilización de la cuarentena que implicaba la apertura de restaurantes, confiterías y galerías. El 22 de mayo se libera el turismo interno, convirtiéndose en la primera provincia del país en ejecutar esta medida.

A partir de la SE 25 (14 al 20 de junio) se observó un incremento sostenido de casos en la provincia. El 21 de julio, ante el aumento de los contagios, se decretó el retorno a la Fase 1 del ASPO.

Después de haber presentado un brote marcado, en diferentes localidades y con rápido crecimiento en el número de casos, pero principalmente en el departamento de Dr. M. Belgrano, la circulación viral en Jujuy, empezó a disminuir desde fines de septiembre.

De esta manera, desde el inicio y hasta la SE 36, se analizaron por laboratorio: 30.924 muestras de las cuales resultaron 9.863 positivas para SARS-CoV-2, lo que significa que para esa fecha la positividad acumulada era de un 31,9 %. Del total de muestras analizadas, se descartaron 21.061 casos.



**Figura 1.** Casos confirmados de la COVID-19 por semana epidemiológica al 5/9/2020 en la provincia de Jujuy. Se indica la cantidad de muestras y la SE en la cual fueron obtenidas. El gráfico puede no incluir casos que han sido reportados con atraso o reasignados a la provincia con posterioridad. Elaboración propia a partir de reportes diarios vespertinos sobre COVID-19 del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes>).

Hasta la SE 29, los departamentos con mayor número de casos son: Ledesma, Dr. M. Belgrano (donde se encuentra San Salvador de Jujuy) y El Carmen (Figura 2). En la SE 36 la mayoría de los departamentos presentó incrementos notables en la cantidad de casos confirmados, excepto Cochinoca, Ledesma y San Antonio.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

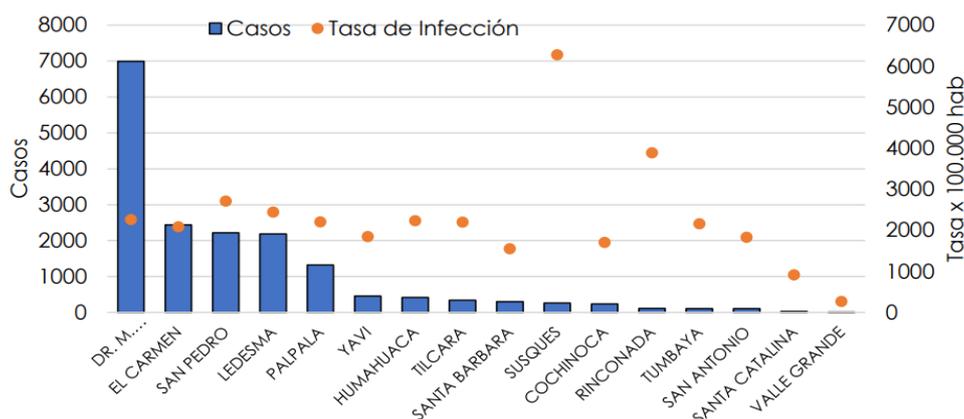


Figura 2. Casos confirmados e incidencia acumulada (por 100.000 habitantes) de la COVID-19 por departamento de la provincia de Jujuy hasta el 31/10/2020. Fuente: Subdirección Provincial de Epidemiología ([http://www.msaludjujuy.gov.ar:8081/panel/bol/2020/VIGIEPI\\_N1\\_2020.pdf](http://www.msaludjujuy.gov.ar:8081/panel/bol/2020/VIGIEPI_N1_2020.pdf)).

PROVINCIA DE SALTA

El primer caso reportado en la provincia fue el 17/3/2020 correspondiente a una persona con antecedente de viaje a Europa que había llegado a la provincia el 12/3/020. El establecimiento del ASPO a nivel Nacional, y su posterior implementación por regiones, permitió que la situación epidemiológica en la provincia de Salta se mantuviera con un número de casos reducidos.

A principios de Julio 2020 (SE 28), los departamentos de Orán, San Martín y General Güemes volvieron a la Fase 1 de la cuarentena dada la aguda situación sanitaria. Por otro lado, se habilitó el turismo interno dentro de la provincia excepto en los departamentos mencionados.

A partir de agosto se observa un aumento en la cantidad de casos confirmados de la COVID-19. Para la ventana temporal analizada en el presente informe, al 2/9/2020 el total de casos registrados fue de 3514 casos, con 1924 recuperados y 46 fallecimientos.

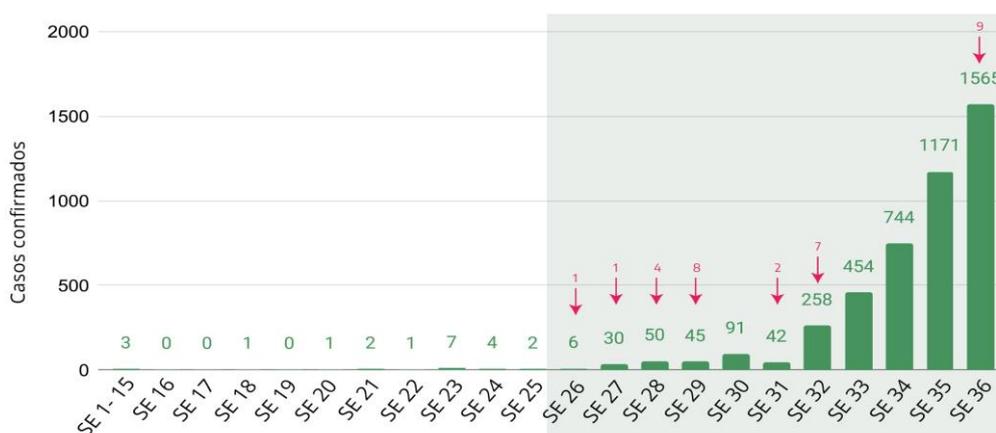
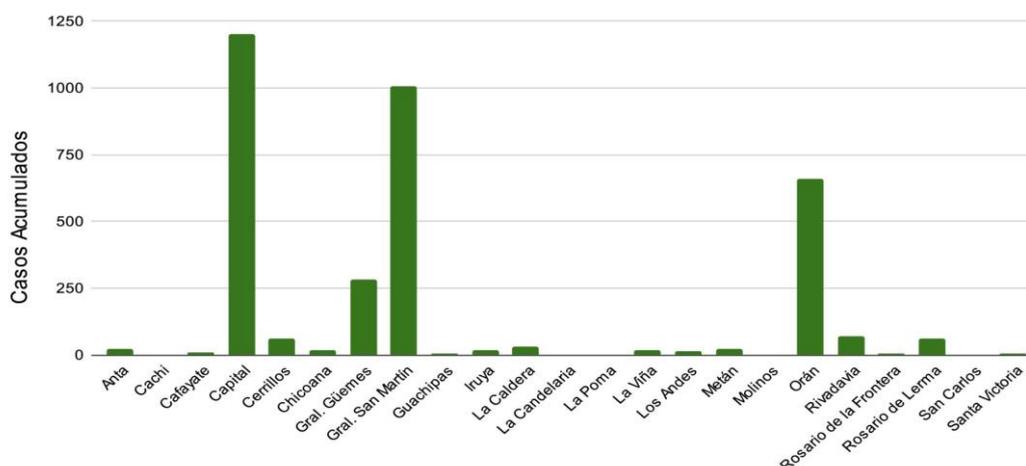


Figura 3. Casos confirmados de la COVID-19 por semana epidemiológica al 5/9/2020 (SE 36), donde se remarca el periodo al cual corresponden las muestras, la cantidad de muestras y la SE en la cual fueron obtenidas. Provincia de Salta. Elaboración propia a partir de reportes diarios vespertinos sobre COVID-19 del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes>).

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

Hasta el 2/09/2020 (SE 36), los departamentos con más casos confirmados fueron Salta capital (1201), General Güemes (282), General San Martín (1007), Orán (659) (Figura 4).



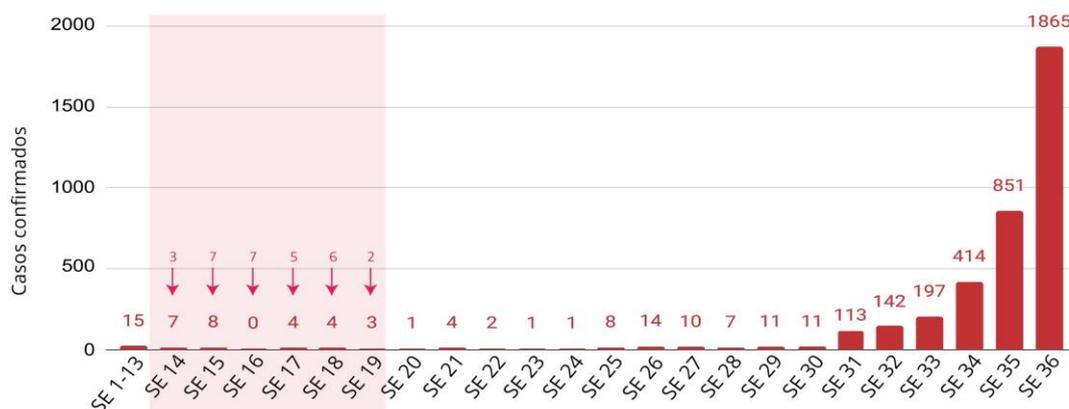
**Figura 4.** Casos confirmados acumulados de COVID-19 por departamento. Jujuy, Argentina hasta el 02/09/2020. Fuente: Dirección General de la Coordinación de Epidemiología (<https://www.salta.gob.ar/prensa/noticias/reporte-diario-de-covid-19-72023>).

**PROVINCIA DE TUCUMÁN**

La provincia de Tucumán registraba al 29/3/2020 (SE 14) 15 casos positivos de la COVID-19, 118 descartados y 2 personas fallecidas. Del total de casos confirmados, 10 (67%) registraban antecedentes de viaje; y el resto se registró como contacto estrecho de casos positivos asociados a importación. Los casos reportados para esta fecha corresponden a las localidades de San Miguel de Tucumán (6), Yerba Buena (5), Aguilares (1), Alderetes (1), Banda Río Salí (1) y Monteros (1).

El primer caso reportado en esta provincia fue el 19/03/2020 y presentaba antecedentes de viaje al exterior. Según los registros epidemiológicos, para el comienzo de la SE 20 (10/5/2020), la provincia reportaba 41 casos confirmados, de los cuales 33 eran importados y 8 eran casos por contacto. Las medidas de cuarentena poblacional, la reducción del arribo de pasajeros y el seguimiento activo de los casos y sus contactos, permitieron mantener el control de la situación epidemiológica, lo cual se ve reflejado en la curva de casos por SE durante el periodo de análisis (Figura 5).

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2**



**Figura 5.** Casos confirmados de la COVID-19 por semana epidemiológica al 05/9/2020, donde se remarca el periodo analizado, la cantidad de muestras y la SE en que fueron obtenidas. Provincia de Tucumán. El gráfico puede no incluir casos que han sido reportados con atraso o reasignados a la provincia con posterioridad. Elaboración propia a partir de reportes diarios vespertinos sobre COVID-19 del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes>).

## Caracterización genómica de SARS-CoV-2 en las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán

### MUESTREO

Las muestras que se estudiaron de cada provincia se seleccionaron al azar, sobre casos no relacionados, entre el total de positivos de los distintos departamentos durante al menos seis semanas epidemiológicas, correspondientes al inicio del crecimiento exponencial de casos o al período previo, a fin de estudiar el ingreso del virus en cada provincia y los primeros eventos de su diversificación.

Todas las muestras que se analizaron corresponden a extractos de ARN obtenidos de hisopados nasofaríngeos confirmados para la COVID-19 por la técnica de referencia de RT-PCR en tiempo real y que cumplieran con el criterio de una carga viral medida en valores de Ct por debajo de 30. Cabe destacar que algunas muestras no pudieron ser analizadas por encontrarse degradado el material genético viral (especialmente en el caso de muestras de la provincia de Jujuy).

La distribución de muestras seleccionadas según localidad y provincia fue la siguiente:

<b>Jujuy</b>	San Salvador de Jujuy (3), Pericó (3), San Pedro de Jujuy (1), Libertador General San Martín (1) y Calilegua (1).
<hr/>	
<b>Salta</b>	Salta capital (6), San Ramón de Nueva Orán (6), Tartagal (6), General Güemes (4), General Mosconi (3), Salvador Mazza (3), Colonia Santa Rosa (2), Hipólito Yrigoyen (1) y Aguaray (1).
<hr/>	
<b>Tucumán</b>	San Miguel de Tucumán (7), San Pablo (4), Las Talitas (3), Concepción (3), Alderetes (3), Burruyacú (2), Yerba Buena (2), Lastenia (1), Famaillá (1), Tafí Viejo (1), Monteros (1), Simoca (1) y Aguilares (1).

## SECUENCIACIÓN

La secuenciación de genomas completos se realizó mediante el protocolo de amplificación y secuenciación de ARTIC para MinION modificado (<https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.bbmuik6w>), en el Nodo de secuenciación del IPAVE-INTA-CIAP, en la provincia de Córdoba.

## RESULTADOS OBTENIDOS

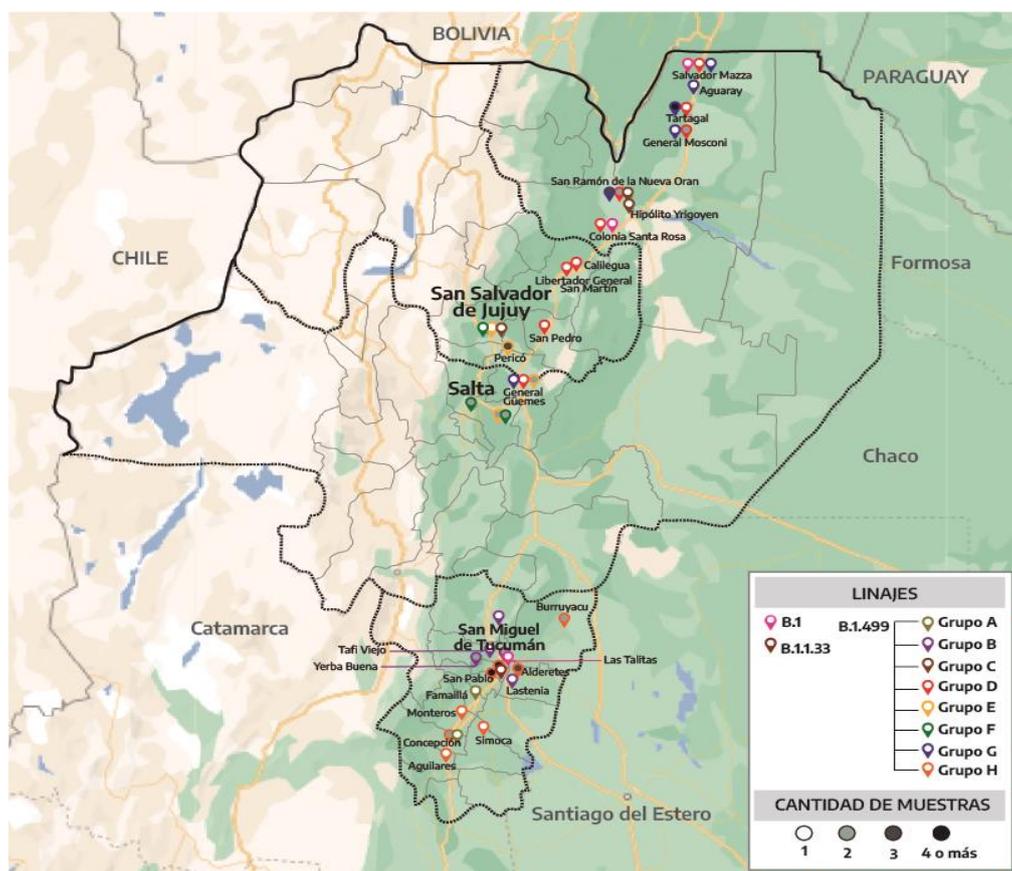
### Secuencias obtenidas

Se obtuvieron un total 71 secuencias genómicas de SARS-CoV-2 (profundidad promedio mayor a 1000X) provenientes de muestras clínicas de pacientes con la COVID-19 distribuidos en tres provincias del noroeste argentino: 9 secuencias de Jujuy, 32 secuencias de Salta y 30 secuencias de Tucumán.

### Linajes

Mediante análisis filogenético se determinó que todas las secuencias de la provincia de Jujuy, y la gran mayoría de las secuencias provenientes de las provincias de Salta y Tucumán pertenecieron al linaje B.1.499, que presentó una amplia distribución en Argentina durante la primera ola.

En mayor detalle, se encontraron representantes de los linajes **B.1.499** (67 secuencias: **94,4 %**), **B.1** (3 secuencias: **4,2 %**) y **B.1.1.33** (1 secuencia: **1.4 %**).



**Figura 6.** Distribución geográfica de las secuencias muestreadas en las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán según los linajes y *clusters* obtenidos por análisis filogenético.

## Análisis filogenético

### PROVINCIA DE JUJUY

#### Linaje B.1.499

Este linaje, de origen argentino y detectado inicialmente en marzo del 2020, ha sido detectado en todas las muestras obtenidas de la provincia de Jujuy, así como también fue reportado previamente en otras provincias de Argentina y principalmente en la región del AMBA.

Las secuencias de la provincia se encuentran entremezcladas con secuencias de Salta y se agruparon en cuatro grupos monofiléticos (Figura 9). Este hecho sugiere que se produjeron, al menos, cuatro introducciones independientes del virus a la provincia de Jujuy.

Se observaron dos grupos principales que incluyeron secuencias de Jujuy. Uno de ellos (Figura 9.e) incluyó secuencias de la localidad de Pericó (tres secuencias) junto a una secuencia de CABA en forma basal, y mostró un grupo interno de alto soporte formado por una secuencia de San Salvador de Jujuy y cuatro secuencias de la provincia de Salta (Gral. Güemes y Salta capital).

El otro clado (grupo D, Figura 9.d), de moderado soporte, incluyó tres secuencias de Jujuy que se asociaron principalmente con casos de Salta. Una de ellas, de la localidad de Calilegua se asoció a un caso de Alta Gracia, Córdoba, mientras que una secuencia de Libertador Gral. San Martín agrupó con secuencias de distintas localidades de la provincia de Salta (General Mosconi, Salvador Mazza, Tartagal, San Ramón de la Nueva Orán). Este clado además incluyó a una secuencia de San Pedro de Jujuy y en forma basal, a secuencias de otras localidades de Salta (Colonia Santa Rosa, General Güemes, San Ramón de la Nueva Orán). Las localidades asociadas a este clado se ubican geográficamente a lo largo de la Ruta Nacional 44 (Figura 6).

Los otros dos grupos que incluyen secuencias de Jujuy presentaron una secuencia de San Salvador de Jujuy cada uno, en un caso, se observó asociación con dos secuencias del departamento de Orán, Salta (Figura 9.c), mientras que, en el otro caso, se observó una relación con secuencias de Salta capital del mismo periodo temporal y a una secuencia de CABA (Figura 9.f).

### PROVINCIA DE SALTA

Gran parte de las muestras provenientes de la provincia de Salta pertenecieron al linaje B.1.499 (30 secuencias), a excepción de dos secuencias que por análisis filogenético se encontraron asociadas al linaje B.1. Se observaron al menos siete introducciones independientes en la provincia.

#### Linaje B.1

Las dos secuencias pertenecientes al linaje B.1 se reportaron en las localidades de Colonia Santa Rosa y Salvador Mazza (Figura 7). La muestra tomada en Colonia Santa Rosa (G0152) conforma un grupo monofilético de moderado soporte estadístico con una secuencia de Las Talitas, Tucumán. Mientras que la otra secuencia, proveniente de Salvador Mazza (G0169), se asoció con secuencias de Europa y secuencias de la provincia de Santa Fé, y no mostró relación con otras secuencias de la región del NOA (Figura 7).

### **Linaje B.1.499**

Dentro del linaje B.1.499, las secuencias de Salta se distribuyeron en cinco grupos (grupos C-G, Figura 9), cuatro de los cuales además contienen secuencias de la provincia de Jujuy (grupos C-F, Figura 9) y fueron descritos anteriormente.

Por su parte, el grupo G (Figura 9.g), que corresponde a un clado monofilético de alto soporte, está conformado por 12 secuencias exclusivamente salteñas pertenecientes a las localidades de General Mosconi, Tartagal, San Ramón de la Nueva Orán, Aguaray, General Güemes, y Salvador Mazza. Todas las muestras de este *cluster* fueron reportadas en los meses de agosto y septiembre de 2020, con excepción de una secuencia (G0171) correspondiente a la localidad de Tartagal que se registró el 29/06/2020. Este grupo además presentó grupos internos de moderado soporte que sugieren procesos de diversificación dentro de la provincia.

## **PROVINCIA DE TUCUMÁN**

En Tucumán, al igual que en las provincias mencionadas anteriormente, predominó el linaje B.1.499 (28 muestras, 93,4%), con un caso de linaje B.1 (3,3%) y un caso de linaje B.1.1.33 (3,3%). En total, se observaron al menos seis introducciones del SARS-CoV-2 a la provincia.

### **Linaje B.1**

Este linaje fue hallado en una sola secuencia de la provincia de Tucumán (G0135) correspondiente a la ciudad de Las Talitas. Esta secuencia se asoció con un caso de Colonia Santa Rosa de la provincia de Salta, y estas secuencias conformaron un grupo monofilético con secuencias de la CABA, la provincia de Buenos Aires y la provincia de Santa Fe (Figura 7).

### **Linaje B.1.1.33**

Este linaje es descrito como un linaje con origen en Brasil, y fue detectado por primera vez en marzo de 2020 en ese país. Si bien hasta el momento ha sido reportado en 30 países, el 80% de las secuencias corresponden a Brasil y otra gran proporción a países sudamericanos, incluyendo Argentina, Chile y Uruguay.

Una sola secuencia de Tucumán (G0119) perteneció a este linaje (Figura 8), correspondiente a un caso reportado en San Miguel de Tucumán el 31/3/20, proveniente de una persona con antecedentes de viaje a Río de Janeiro, Brasil. Esta secuencia se agrupó (con moderado/bajo soporte) con secuencias de Sudamérica (Brasil y Chile), América del Norte (Canadá y Estados Unidos) y Europa (Inglaterra y Austria), como así también con una secuencia reportada en Córdoba, asociada con turismo a Brasil en un período de tiempo similar.

### **Linaje B.1.499**

De las 30 muestras correspondientes a la provincia de Tucumán, 28 pertenecen al linaje B.1.499 y se encuentran distribuidas en **dos grupos monofiléticos** (Figura 9.b y Figura 9.h) y **dos secuencias aisladas** (Figura 9.a). Este hecho indica que se produjeron, al menos, cuatro introducciones de este linaje viral en Tucumán.

## PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

Un grupo monofilético de moderado soporte estadístico incluyó seis 6 muestras de Tucumán correspondientes a las localidades de Las Talitas (2), Yerba Buena (2), Tafi Viejo (1) y Lastenia (1), ubicadas en el centro de la provincia (Figura 9.b y Figura 6). Las secuencias muestreadas comprenden a muestras del período entre fines de abril y comienzos de mayo, y no poseen antecedente de viaje. Este grupo se asoció con secuencias de la CABA y de las provincias de Buenos Aires y Santa Fe (Figura 9.b).

El clado más numeroso de Tucumán agrupó 20 secuencias provenientes de las localidades de San Miguel de Tucumán (6), San Pablo (4), Alderetes (3), Burreyacú (2), Concepción (2), Aguilares (1), Simoca (1) y Monteros (1). Este grupo mostró alto soporte estadístico y clusterización interna (Figura 9.h). La amplitud geográfica de las muestras sugiere una introducción y diversificación de este linaje dentro de la provincia de Tucumán. Por otro lado, la mayoría de las secuencias de este grupo provienen de muestras de individuos con antecedente de viaje a Buenos Aires, lo que es consistente con su asociación en forma basal a secuencias registradas en la CABA.

Respecto de las secuencias que no formaron grupos soportados, una provino de una muestra de la localidad de Concepción (G0146) y la otra correspondió a la localidad de Famaillá (G0118). Filogenéticamente no muestran relación aparente con ninguna otra secuencia del NOA y se encuentran entremezcladas consecuencias del AMBA, y de las provincias de Santa Fe y Córdoba.

### Linaje B.1

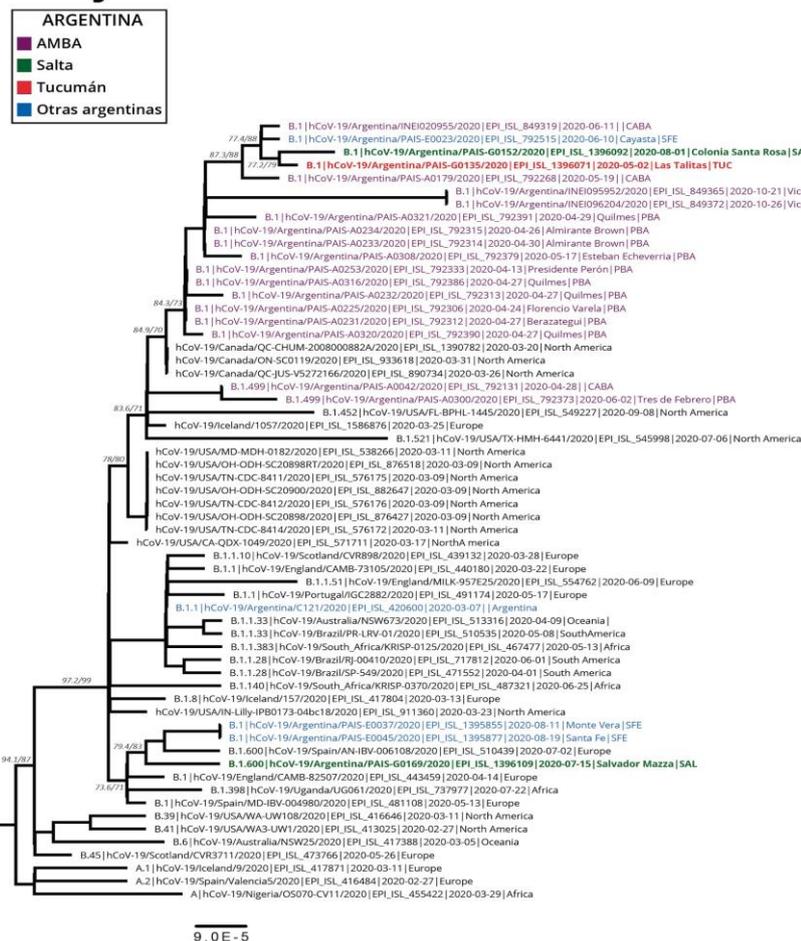


Figura 7. Árbol filogenético del linaje B.1 de SARS-CoV-2.

## Linaje B.1.1.33

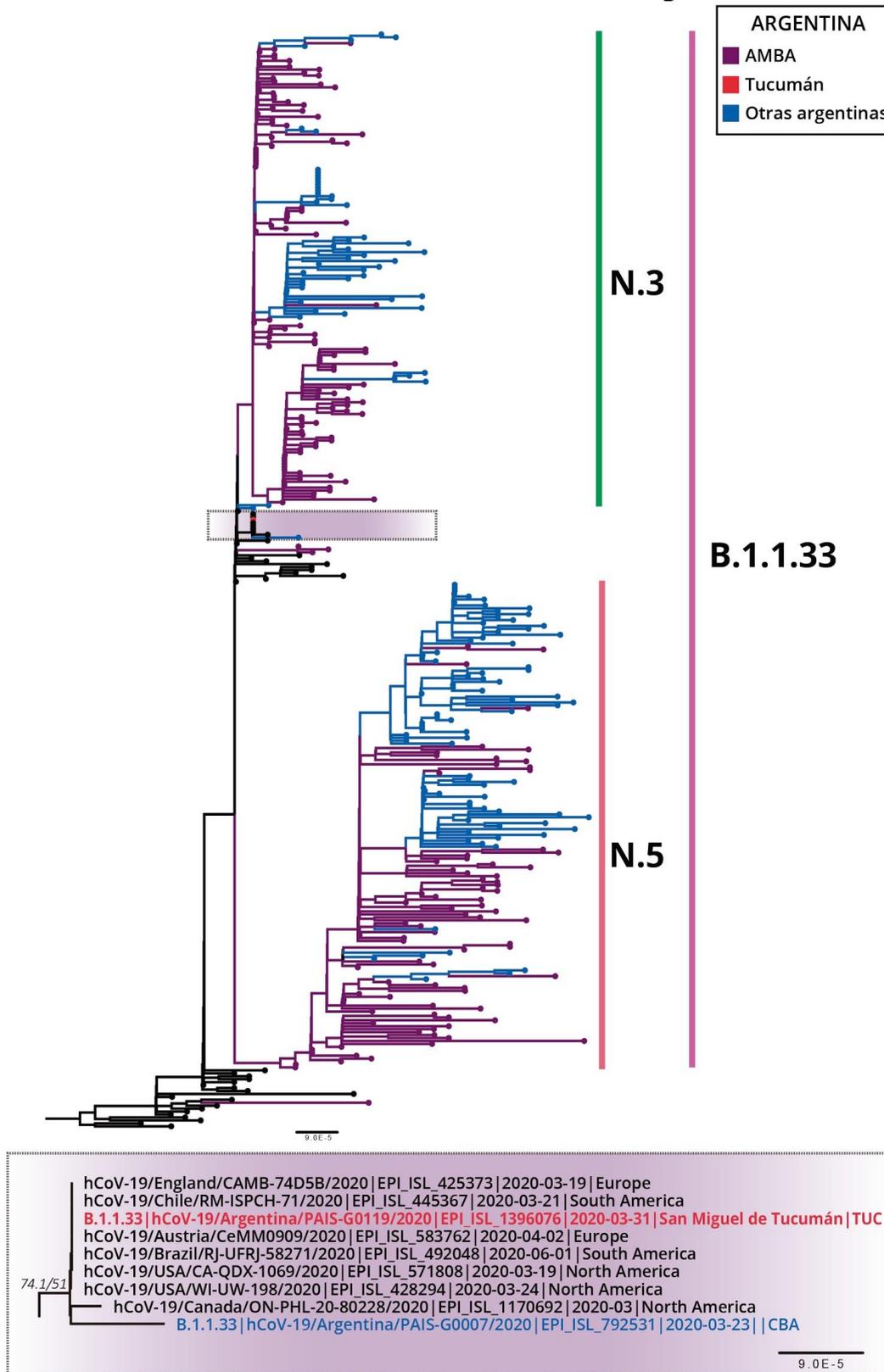


Figura 8. Árbol filogenético del linaje B.1.1.33 de SARS-CoV-2.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

Linaje B.1.499

- ARGENTINA
- AMBA
- Jujuy
- Salta
- Tucumán
- Otras argentinas

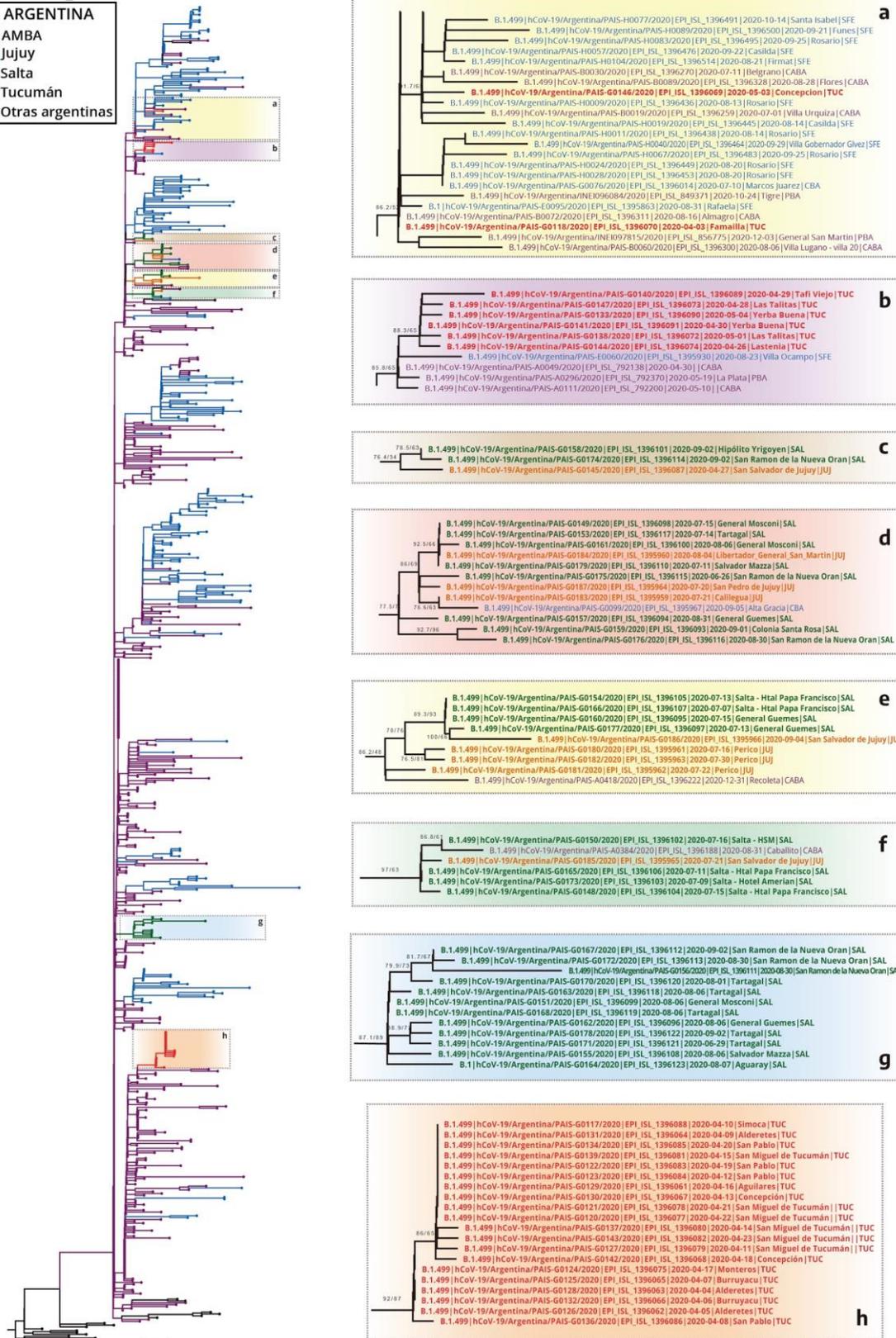


Figura 9. Árbol filogenético del linaje B.1.499 de SARS-CoV-2.

## Análisis de mutaciones que podrían afectar la detección de los métodos diagnósticos moleculares disponibles en el mercado

Dado que existe gran diversidad de métodos moleculares disponibles en el país para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, cada uno con sondas y cebadores específicos, se analizó la presencia de mutaciones en las regiones genéticas de importancia para el diagnóstico en los genomas de SARS-CoV-2 obtenidos en las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán reportados en este informe. Este análisis se pudo realizar sólo para aquellos ensayos que tienen la información disponible. Cabe aclarar que la presencia de mutaciones no implica necesariamente una disminución en la sensibilidad de los ensayos.

Se analizaron los cebadores y sondas de los siguientes ensayos (ver referencias en Anexo):

- *Protocolo de Charité, Berlín. Genes reconocidos: E, N y RdRp.*
- *Protocolo de The University of Hong Kong. Genes reconocidos: N y RdRp.*
- *Protocolo de CDC Estados Unidos. Gen reconocido: N (regiones N1 y N2).*
- *Protocolo de CDC China. Genes reconocidos: ORF1ab y N*
- *Protocolo de Ministry of Public Health, Tailandia. Gen reconocido: N*
- *Protocolo de National Institute of Infectious Diseases, Tokio, Japón. Gen reconocido: N*
- *Protocolo de Institut Pasteur, Paris. Genes reconocidos: E y RdRp.*
- *Protocolo de KiCqStart de Sigma-Aldrich. Gen reconocido: S*

Se reconocieron las secuencias nucleotídicas de los cebadores y sondas utilizando el algoritmo BLASTn a través de la aplicación de un script desarrollado en el nodo bioinformático del Consorcio. Se registraron las mutaciones encontradas en los genomas de las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán, cuya ubicación es reportada en este informe con respecto a la secuencia de referencia **hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019**.

### PROVINCIA DE JUJUY

○ Se detectó un genoma con la mutación c28311t, donde se ubica la región de detección de la sonda del gen N (región N1) del protocolo del CDC de Estados Unidos.

### PROVINCIA DE SALTA

○ Se detectó un genoma con la mutación g28763a, donde se ubica la región de detección de la sonda del gen N del protocolo Charité, Berlín.

### PROVINCIA DE TUCUMÁN

○ Se detectó un genoma con la mutación ggg28881aac, donde se ubica la región de detección del cebador sentido del gen N del protocolo del CDC de China.

○ Se detectó un genoma con la mutación t29148c, donde se ubica la región de detección del cebador sentido del gen N del protocolo de la Universidad de Hong Kong.

○ Se detectó un genoma con la mutación a29201g, donde se ubica la región de detección de la sonda del gen N (región N2) del protocolo del CDC de Estados Unidos.

## Detalle de las sustituciones no sinónimas (cambios aminoacídicos) en las proteínas codificadas en los genomas de SARS-CoV-2 de Jujuy, Salta y Tucumán

Para determinar las sustituciones no sinónimas en comparación con la secuencia de referencia hCoV19/Wuhan/WIV04/2019, se utilizó la herramienta CoVsurver y se corroboraron mediante inspección visual. Los cambios fueron comparados con los reportados en secuencias de SARS-CoV-2 a nivel mundial utilizando la herramienta COV-GLUE de GISAID (Singer et al. 2020) y la herramienta [outbreak.info](https://outbreak.info).

En concordancia con la presencia exclusiva del linaje B.1 y sus derivados en las secuencias virales estudiadas, todos los genomas de SARS-CoV-2 poseen la mutación **S\_D614G**, asociada a mayor transmisibilidad tanto en modelos in vitro como in vivo (Korber et al, 2020; Plante, et al. 2020). Asimismo, todas las secuencias poseen la mutación NSP12 (RdRp)\_P323L.

Los análisis se focalizaron en el gen de la proteína de superficie *Spike* (S) del SARS-CoV-2 por su importancia biológica en la infección, transmisión, tratamiento e impacto en la vacunación.

### PROVINCIA DE JUJUY

Las nueve secuencias de San Salvador de Jujuy (3), Pericó (3), Calilegua (1), San Pedro de Jujuy (1) y Libertador General San Martín (1) identificadas como B.1.499 poseen cambios descritos previamente en secuencias de SARS-CoV-2 a nivel mundial, incluyendo el cambio en la región ***Spike\_D614G***. En una de las secuencias (G0181), tomada en la localidad de Pericó, se identificó además la mutación ***Spike\_A688V***, reportada en 67 países hasta el momento.

### PROVINCIA DE SALTA

#### **B.1**

Las dos secuencias de Colonia Santa Rosa y Salvador Mazza identificadas como B.1 poseen cambios descritos previamente en secuencias de SARS-CoV-2 a nivel mundial, incluyendo el cambio en la región ***Spike\_D614G***. Además, la secuencia G0152 (Colonia Santa Rosa) presentó la mutación ***Spike\_P812L*** y ***ORF8\_E106stop***, lo que resulta en una interrupción de la traducción de esta proteína. La proteína codificada en el ORF8 podría ser importante en la virulencia y la patogénesis del SARS-CoV-2 dado que se asoció con inhibición de la respuesta inmunitaria innata y con modulación de vías intracelulares (Zinzula et al. 2020).

Por otro lado, en la secuencia proveniente de Salvador Mazza (G0169) se identificó a las deleciones **del85/86 en el gen NSP1 (ORF1)**, combinación no reportada anteriormente.

#### **B.1.499**

En las secuencias identificadas como B.1.499 provenientes de varias localidades de Salta se observan cambios reportados previamente en secuencias de SARS-CoV-2 a nivel mundial, incluyendo en la región *Spike* la mutación D614G, presente en todas ellas y el cambio ***Spike\_T51I*** identificado en 12 de estas secuencias. Se identificó el cambio ***Spike\_I584V*** en 3 secuencias (G0156, G0167 y G0172) de la localidad de San Ramón de la Nueva Orán.

## PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

Por otro lado, en 2 de las 30 secuencias de la provincia de Salta se observaron los siguientes cambios en **Spike: H49Y** (G0157) y **V1122L** (G0164) correspondientes a las localidades de General Güemes y Aguaray, respectivamente. La combinación de cambios simultáneos D614G y **V1122L** solo se detectó en esta ocasión en nuestro país.

### PROVINCIA DE TUCUMÁN

#### **B.1**

En la secuencia de Las Talitas (G0135) identificada como B.1 se observó la co-ocurrencia de las mutaciones en **Spike: D614G y P812L**. Además, se identificó el cambio **ORF8\_E106stop**.

#### **B.1.1.33**

La secuencia identificada en este linaje proveniente de San Miguel de Tucumán presentó cambios reportados previamente en secuencias de SARS-CoV-2, incluyendo el cambio **S\_D614G**.

#### **B.1.499**

En 14 secuencias identificadas como B.1.499 provenientes de varias localidades de Tucumán se observó la combinación de cambios D614G y T95A en la región *Spike*. También se observó la concurrencia de las mutaciones **S\_D614G y S\_G181A** en una secuencia muestreada (G0139) en San Miguel de Tucumán.

Por otra parte, se identificó la mutación **E54stop** en el ORF8 en varias secuencias pertenecientes a este linaje que, si bien provenían de distintas localidades de Tucumán, se encontraron agrupadas en un mismo clado (Figura 9.h). Estas secuencias también presentaron simultáneamente los cambios **NSP2\_A510V y NS3\_G251V**.

### CONCLUSIONES GENERALES

En este informe se reporta el análisis detallado de **71 secuencias** de SARS-CoV-2 provenientes de muestras de pacientes con la COVID-19 de tres provincias del Noroeste Argentino (NOA): 9 secuencias de Jujuy, 32 de Salta y 30 de Tucumán.

El período de análisis para el caso de la provincia de Tucumán comprende desde el 31/03/2020 al 04/05/2020 (SE 14 a 19). Para la provincia de Salta, el periodo abarca desde el 26/06/2020 al 02/09/2020 (SE 26 a 36). Por último, el periodo de análisis en la provincia de Jujuy incluye una única muestra con fecha del 27/04/2020 (SE 18) y otras muestras tomadas entre el 16/07/2020 al 04/09/2020 (SE 29 a 36).

Todas las secuencias correspondieron al linaje B.1 o sus derivados, lo que es compatible con la amplia distribución que presenta a nivel mundial y es congruente con lo observado anteriormente para Argentina y para la mayoría de los países de América del Sur. En particular, se identificó a los linajes **B.1.499** (67 secuencias: **94,4 %**), **B.1** (3 secuencias: **4,2 %**) y **B.1.1.33** (1 secuencia: **1.4 %**).

El linaje B.1.499 se estableció en el noroeste argentino a partir de múltiples ingresos posiblemente desde distintas locaciones (inferido desde su relación cercana con secuencias de distintas regiones).

## PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

En las provincias de Jujuy y Salta se evidenció la presencia de al menos cuatro y siete introducciones independientes del SARS-CoV-2, respectivamente. Se observó la formación de grupos monofiléticos con secuencias de ambas provincias, lo que sugiere cadenas de transmisión comunes durante el periodo de análisis.

Para la provincia de Tucumán se contabilizaron al menos seis introducciones del SARS-CoV-2 sin relación filogenética con las secuencias provenientes de las provincias de Jujuy y Salta, excepto para una secuencia de la localidad de Las Talitas (Tucumán), con antecedente de viaje al interior del país, que se observó asociada a una secuencia de Colonia Santa Rosa, provincia de Salta.

La única secuencia de linaje B.1.1.33 hallada en el NOA, proveniente de un individuo residente de San Miguel de Tucumán con antecedentes de viaje a Brasil, se asoció con un grupo de secuencias extranjeras dentro del linaje B.1.1.33, a pesar de que este linaje ha sido reportado previamente en varias provincias de nuestro país.

Se detectaron algunos cambios nucleotídicos en zonas de reconocimiento utilizadas por métodos de diagnóstico molecular de los que se dispone información, sin embargo, la presencia de estas mutaciones no implica necesariamente una disminución en la sensibilidad de dichos métodos.

Por último, se encontraron algunos cambios aminoacídicos (sustituciones no sinónimas) en distintas regiones del genoma viral, algunos de ellos en la región que codifica para la proteína *Spike* en las secuencias analizadas. Se observaron diferentes combinaciones de mutaciones en esta región, la mayoría de ellas reportadas a nivel global con anterioridad.

### Participantes en este reporte:

#### Nodos de toma, procesamiento de muestras clínicas y análisis epidemiológicos:

**-Laboratorio de Salud Pública (San Miguel de Tucumán, provincia de Tucumán):** Mariana B. Salmerón, Ana María Zamora, Gustavo Ruíz de Huidobro, Dardo E. Costas, Graciela Alabarse.

**-Laboratorio Central de Salud Pública (San Salvador de Jujuy, provincia de Jujuy):** Miguel Alejandro Charre; Ariel David Fridman; Claudia Mamani; Fabiana Vaca.

**-Laboratorio de Virus Respiratorios y Neurovirosis. Hospital Señor del Milagro (Salta capital, provincia de Salta):** Raskovsky Viviana, Lavaque Esteban, Veronica Lesser, Pamela Cajal, Fernanda Agüero.

**Nodo de secuenciación de Córdoba:** IPAVE-INTA-CIAP: Franco Fernández, Nathalie Marquez y Humberto Debat.

**Nodo evolución:** Romina Zambrana Montaña, Andrés Culasso, Carolina Torres, Mariana Viegas.

### Financiamiento:

Proyecto IP COVID-19 N°08, Focem COF 03/11 COVID-19.

## REFERENCIAS

Korber B y col. 2020. Tracking Changes in SARS-CoV-2 *Spike*: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 182(4):812-827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043..

Plante JA y col (2020). *Spike* mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 592:116–121. doi: 10.1038/s41586-020-2895-3.

Rambaut y col. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 5:1403–1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>.

Singer y col. (2020). CoV-GLUE: A Web Application for Tracking SARS-CoV-2 Genomic Variation Preprints 2020, 2020060225 <https://doi.org/10.20944/preprints202006.0225.v1>

Zinzula (2020). Lost in deletion: The enigmatic ORF8 protein of SARS-CoV-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538: 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.045>.

## ANEXO

### Análisis filogenéticos

Las secuencias de Argentina fueron analizadas junto con secuencias de alta similitud (mejor score de alineamiento por BLAST, 10 hits por secuencia incógnita) halladas en la base de datos de GISAID al **20/04/2021**. Los alineamientos se construyeron con el programa MAFFT (<https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/>) con parámetros por default. El modelo evolutivo apropiado se seleccionó con ModelFinder (Kalyaanamoorthy et al., 2017, <https://doi.org/10.1038/nmeth.4285>) de acuerdo con criterio de Información Bayesiano y los análisis filogenéticos se realizaron por Máxima Verosimilitud con el programa IQ-TREE v. 2.1.2 COVID-edition (Minh y col., 2020, <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015>). Se utilizaron los métodos de SH-like approximate likelihood ratio test (1000 réplicas) (Guindon et al., 2010, <https://doi.org/10.1093/sysbio/syq010>) y Ultrafast bootstrap Approximation (1000 réplicas) (Hoang y col., 2018, <https://doi.org/10.1093/molbev/msx281>) como métodos para evaluar la confiabilidad de los grupos obtenidos. En las ramas de los árboles se indican los valores de soporte (SH-like/Ultrafast Bootstrap) para los grupos relevantes (Figuras 7 -9). Se utilizó el sistema de nomenclatura “Pango” (Rambaut y col, 2021), con la versión de linajes 2021-04-23.

### Análisis de mutaciones que podrían afectar la detección de los ensayos diagnósticos moleculares disponibles en el mercado

Se analizaron los cebadores y sondas de los siguientes tests:

- **Protocolo de Charité, Berlín.** Genes reconocidos: E, N y RdRp
- ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2))
- **Protocolo de The University of Hong Kong.** Genes reconocidos: N y RdRp.
- ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73_4))
- **Protocolo de CDC Estados Unidos.** Gen reconocido: N (regiones N1 y N2)
- (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>)
- **Protocolo de CDC China.** Genes reconocidos: ORF1ab y N
- ([http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121\\_211337.html](http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html))
- **Protocolo de Ministry of Public Health, Tailandia.** Gen reconocido: N
- ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/conventional-rt-pcr-followed-by-sequencing-for-detection-of-ncov-rirl-nat-inst-health-t.pdf?sfvrsn=42271c6d\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/conventional-rt-pcr-followed-by-sequencing-for-detection-of-ncov-rirl-nat-inst-health-t.pdf?sfvrsn=42271c6d_4))
- **Protocolo de National Institute of Infectious Diseases, Tokio, Japón.** Gen reconocido: N
- ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/method-niid-20200123-2.pdf?sfvrsn=fbf75320\\_7](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/method-niid-20200123-2.pdf?sfvrsn=fbf75320_7))
- **Protocolo de Institut Pasteur, Paris.** Genes reconocidos: E y RdRp.
- ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2))
- **Protocolo de KiCqStart de Sigma-Aldrich.** Gen reconocido: S
- (<https://www.sigmaaldrich.com/covid-19/main-es.html>)