

# Chi cerca trova

## Le varianti di SARS-CoV-2

A cura di Giulia De Angelis

I virus cambiano costantemente attraverso la mutazione e si prevede che nuove varianti di un virus si verifichino nel tempo. A volte emergono e scompaiono nuove varianti, altre volte emergono e persistono nuove varianti. Una variante presenta una o più mutazioni che la differenziano dalle altre varianti in circolazione. Come previsto, più varianti di SARS-CoV-2 sono state documentate nel mondo durante questa pandemia.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classificano i virus varianti come varianti di interesse (*variants of interest*), varianti preoccupanti (*variants of concern*) e varianti con alte conseguenze (*variants of high consequences*).

### Varianti "di interesse"

CDC e OMS definiscono "di interesse" una variante con uno o più marcatori genetici specifici che sono stati associati a modifiche al legame del recettore, ridotta neutralizzazione da parte di anticorpi generati contro precedenti infezioni o vaccinazioni, ridotta efficacia dei trattamenti, potenziale impatto sulla diagnostica o aumento previsto della trasmissibilità o della gravità della malattia.

Le proprietà di una variante di interesse sono:

- presenza di marcatori genetici specifici che possano influenzare la trasmissione, la diagnostica, le terapie o la risposta immunitaria;
- essere responsabile di focolai epidemici;
- avere una prevalenza o espansione limitata a livello globale.

Una variante di interesse potrebbe richiedere una o più azioni di sanità pubblica appropriate, tra cui una sorveglianza sequenziale rafforzata, una caratterizzazione di laboratorio potenziata o indagini epidemiologiche per valutare la facilità con cui il virus si diffonde ad altri, la gravità della malattia, il rischio di reinfezione e se i vaccini offrono protezione.

Le principali varianti di interesse, sono riportate nella Tabella 1. Queste varianti condividono una specifica mutazione del gene S che codifica per la proteina Spike, chiamata D614G. Questa mutazione è stata una delle prime documentate negli Stati Uniti nelle fasi iniziali della pandemia, dopo essere inizialmente circolata in Europa. Esistono prove che le varianti con questa mutazione si diffondono più rapidamente dei virus senza questa mutazione.

### Varianti "preoccupanti"

CDC e OMS definiscono "preoccupante" una variante per la quale vi è evidenza di un aumento della trasmissibilità, malattia più grave (aumento dei ricoveri o decessi), significativa riduzione della neutralizzazione da parte degli anticorpi generati durante una precedente infezione o vaccinazione, ridotta efficacia di trattamenti o vaccini o errori di rilevamento diagnostico.

Le proprietà di una variante preoccupante (che si sommano a quelle già citate di una variante di interesse) sono:

- interferenza con i targets dei test diagnostici;
- evidenza di una resistenza sostanzialmente aumentata a una o più classi di terapie;
- evidenza di una significativa diminuzione della neutralizzazione da parte degli anticorpi generati durante una precedente infezione o vaccinazione;
- evidenza di una ridotta protezione indotta dal vaccino per malattia grave;
- evidenza di maggiore trasmissibilità;
- evidenza di un aumento della gravità della malattia.

Le varianti preoccupanti potrebbero richiedere una o più azioni di sanità pubblica appropriate, come la notifica all'OMS ai sensi del Regolamento sanitario internazionale, la segnalazione al CDC, gli sforzi locali o regionali per controllare la diffusione, l'aumento dei test o la ricerca per determinare l'efficacia dei vaccini e dei trattamenti contro la variante.

Le principali varianti preoccupanti sono riportate nella Tabella 2, e descritte a seguire.

### Variante "inglese"




Il 14 dicembre 2020 le autorità del Regno Unito hanno segnalato all'OMS una variante indicata come SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (acronimo per: Variant of Concern, anno 2020, mese 12, variante 01). Questa variante contiene 23 sostituzioni nucleotidiche e non era filogeneticamente correlata al virus SARS-CoV-2 in circolazione nel Regno Unito al momento in cui la variante è stata rilevata. Non è chiaro come e dove questa abbia avuto origine. SARS-CoV-2 VOC 202012/01 è apparso inizialmente nel sud-est dell'Inghilterra, ma nel giro di poche settimane ha iniziato a sostituire altre linee del virus in quest'area geografica e nella zona di Londra. A partire dal 26 dicembre 2020, SARS-CoV-2 VOC 202012/01 è stato identificato da campionamenti di routine e test genomici condotti in tutto il Regno Unito. I risultati

Dalla letteratura a cura di Giulia De Angelis

**Tabella 1** – Caratteristiche delle principali varianti di interesse di SARS-CoV-2.

Principali varianti di interesse			
Nome	Sedi delle mutazioni	Luogo e data del primo isolamento	Proprietà
<b>B.1.526</b>	Spike, ORF1a, ORF1b, ORF3a, ORF8, 5'UTR	New York, Novembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenziale riduzione della neutralizzazione mediante trattamenti con anticorpi monoclonali</li> <li>• Potenziale riduzione della neutralizzazione da parte dei sieri di convalescenza e post-vaccinazione</li> </ul>
<b>B.1.525</b>	Spike, ORF1a, ORF1b, M, N, 5'UTR	New York, Dicembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenziale riduzione della neutralizzazione mediante trattamenti con anticorpi monoclonali</li> <li>• Potenziale riduzione della neutralizzazione da parte dei sieri di convalescenza e post-vaccinazione</li> </ul>
<b>P.2</b>	Spike, ORF1a, ORF1b, N, 5'UTR		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenziale riduzione della neutralizzazione mediante trattamenti con anticorpi monoclonali</li> <li>• Potenziale riduzione della neutralizzazione da parte dei sieri di convalescenza e post-vaccinazione</li> </ul>

**Tabella 2** – Caratteristiche delle principali varianti preoccupanti di SARS-CoV-2.

Principali varianti preoccupanti				
Nome	Sedi delle mutazioni	Luogo del primo isolamento	Possibili attributi	Paesi in cui la variante è stata identificata (dati aggiornati al 30.03.2021)
<b>B.1.1.7</b>	Spike	Inghilterra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasmissione aumentata del 50% circa</li> <li>• Probabile aumento della gravità in base ai ricoveri e ai tassi di mortalità</li> <li>• Impatto minimo sulla neutralizzazione da parte di terapie con anticorpi monoclonali</li> <li>• Impatto minimo sulla neutralizzazione da parte dei sieri di convalescenza e post-vaccinazione</li> </ul>	
<b>P.1</b>	Spike	Giappone/Brasile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderato impatto sulla neutralizzazione da parte di terapie con anticorpi monoclonali</li> <li>• Ridotta neutralizzazione da parte dei sieri di convalescenza e post-vaccinazione</li> </ul>	
<b>B.1.351</b>	Spike	Sud Africa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasmissione aumentata del 50% circa</li> <li>• Moderato impatto sulla neutralizzazione da parte di terapie con anticorpi monoclonali</li> <li>• Moderata riduzione neutralizzazione da parte dei sieri di convalescenza e post-vaccinazione</li> </ul>	

preliminari epidemiologici, modellistici, filogenetici e clinici suggeriscono che SARS-CoV-2 VOC 202012/01 ha aumentato la trasmissibilità dell'infezione. Tuttavia, le analisi preliminari indicano anche che non vi è alcun cambiamento nella gravità della malattia (misurata in base alla durata del ricovero e alla mortalità del caso di 28 giorni), o nella possibilità di una reinfezione in individui già precedentemente positivi al virus selvaggio. Un'altra delle mutazioni nella variante VOC 202012/01, (una delezione in posizione 69/70 del gene S che codifica per la proteina Spike) sembra inoltre riuscire ad influenzare le prestazioni di alcuni test molecolari diagnostici nel rilevare il gene target S. La maggior parte dei test PCR in uso in tutto il mondo utilizza più targets del virus e pertanto non si prevede che l'impatto della variante sulla diagnostica sia significativo.

### **Variante "sudafricana"**

Il 18 dicembre le autorità nazionali del Sud Africa hanno annunciato la scoperta di una nuova variante di SARS-CoV-2 che si è rapidamente diffusa inizialmente a livello locale. Il Sud Africa ha chiamato questa variante 501Y.V2, a causa di una mutazione del gene S (N501Y). Sebbene SARS-CoV-2 VOC 202012/01 dal Regno Unito abbia anche la mutazione N501Y, l'analisi filogenetica ha dimostrato che 501Y.V2 dal Sud Africa è una nuova variante del virus. Successivamente, analisi di sequenziamento hanno rilevato che questa nuova variante SARS-CoV-2 ha ampiamente sostituito altri virus SARS-CoV-2 circolanti in Sud-Africa. Analogamente a quanto osservato per la variante inglese, la variante sudafricana sembra associarsi a una carica virale più elevata, che può suggerire un potenziale per una maggiore trasmissibilità. Al momento, non ci sono prove chiare che la nuova variante sia associata a una malattia più grave o ad esiti peggiori. Sono necessarie ulteriori indagini per comprendere l'impatto sulla trasmissione, la gravità clinica dell'infezione, la diagnostica di laboratorio, le terapie, i vaccini o le misure preventive di salute pubblica.

### **Variante "brasiliana"**

In Brasile è emersa una variante di SARS-CoV-2 (nota come P.1) che è stata identificata per la prima volta in quattro viaggiatori brasiliani, che sono stati testati durante lo screening di routine all'aeroporto di Haneda, in Giappone. Questa variante ha 17 mutazioni uniche, di cui tre nel dominio di legame del recettore della proteina Spike. Ci sono prove che suggeriscono che alcune delle mutazioni nella variante P.1 possano influenzare la sua trasmissibilità e il profilo antigenico, e, con quest'ultimo, la capacità degli anticorpi generati attraverso una precedente infezione naturale o attraverso la vaccinazione di riconoscere e neutralizzare il virus.

### **Variante "con alte conseguenze"**

CDC definisce "con alte conseguenze" quella variante per cui via sia una chiara evidenza che le misure di prevenzione o le contromisure mediche abbiano un'efficacia si-

gnificativamente ridotta rispetto alle varianti circolanti in precedenza.

Le proprietà di una variante con alte conseguenze (in aggiunta a quelle già citate di una variante preoccupante) sono:

- impatto sulle contromisure mediche;
- dimostrato fallimento della diagnostica;
- prove che suggeriscono una riduzione significativa dell'efficacia del vaccino;
- sensibilità significativamente ridotta a terapie per uso in emergenza o approvate;
- malattia clinica più grave e aumento dei ricoveri.

Una variante con alte conseguenze/ad alto rischio richiederebbe la notifica all'OMS ai sensi del Regolamento sanitario internazionale, la segnalazione al CDC, un annuncio di strategie per prevenire o contenere la trasmissione e raccomandazioni per aggiornare trattamenti e vaccini.

Attualmente non ci sono varianti SARS-CoV-2 che raggiungono questo livello di rischio.

### **Che impatto hanno le nuove varianti del virus COVID-19 sui vaccini?**

I vaccini COVID-19 che sono attualmente in fase di sviluppo o che sono stati approvati dovrebbero fornire almeno una parziale protezione contro nuove varianti di virus, perché questi vaccini suscitano un'ampia risposta immunitaria che coinvolge una vasta gamma di anticorpi e cellule. Pertanto, cambiamenti o mutazioni nel virus non dovrebbero rendere i vaccini completamente inefficaci. Nel caso in cui uno qualsiasi di questi vaccini si rivelasse meno efficace contro una o più varianti, sarà possibile modificare la composizione dei vaccini medesimi per proteggersi da queste varianti.

### **Come possiamo prevenire future nuove varianti del virus COVID-19?**

Fermare la diffusione alla fonte rimane il punto cruciale. Le attuali misure per ridurre la trasmissione – compreso il lavaggio frequente delle mani, indossare una maschera, allontanamento fisico, una buona ventilazione ed evitare luoghi affollati o ambienti chiusi – continuano a funzionare contro le nuove varianti riducendo la quantità di trasmissione virale e quindi riducendo anche le opportunità per il virus di mutare.

Aumentare la produzione di vaccini e distribuirli/somministrarli il più rapidamente e ampiamente possibile protegge le persone prima che siano esposte al virus e, quindi, anche al rischio di nuove varianti. La priorità dovrebbe essere data alla vaccinazione di gruppi ad alto rischio ovunque, per massimizzare la protezione globale contro nuove varianti e ridurre al minimo il rischio di trasmissione. Inoltre, garantire un accesso equo ai vaccini COVID-19 è più importante che mai per affrontare la pandemia in evoluzione. Man mano che più persone verranno vaccinate, si prevede che la circolazione del virus diminuirà, il che porterà a un minor numero di mutazioni.