

Chi cerca trova

Efficacia dei vaccini COVID-19 sulle varianti di SARS-CoV-2

A cura di Giulia De Angelis

La variante SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) è stata rilevata per la prima volta all'inizio di novembre 2021, in Sudafrica. Omicron ha ottenuto molta attenzione in poco tempo anche a causa dell'alto numero di mutazioni (più di 30) della proteina spike, maggiore rispetto a qualsiasi altra variante emersa in passato. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha quindi classificato questa variante come una variante preoccupante (VOC) pubblicando il 26 Novembre 2021 una dichiarazione in cui menzionava la variante Omicron come un pericolo "molto alto" a livello globale.

Ricerche preliminari hanno suggerito che potrebbe essere una variante a più alta trasmissibilità. In effetti, al 6 gennaio 2021, la variante Omicron era stata identificata in 146 Paesi coinvolgendo tutte le sei regioni dell'OMS (cioè, Europa, Americhe, Africa, Mediterraneo Orientale, Pacifico Occidentale e Sud-Est Asiatico). Nella regione europea, Omicron è stato confermato come la variante dominante nel Regno Unito con il 71,5% dei casi in campioni raccolti tra il 18 e il 19 dicembre 2021. Secondo OMS, Omicron dovrebbe sostituire Delta e diventare la variante dominante in numerosi altri Paesi in questa regione dai primi mesi del 2022.

Ci sono prove rilevanti che Omicron abbia un sostanziale vantaggio di trasmissione rispetto alla variante Delta, con un tempo di raddoppio di 2-3 giorni. Tra tutte le mutazioni rilevate, una (Q493R, che indica la sostituzione dell'amminoacido glutamina con arginina in posizione 493 della proteina S) potrebbe essere la vera responsabile di un'aumentata affinità al legame del recettore ACE2. In Sudafrica, dove la variante è stata rilevata per la prima volta, Omicron è stata considerata responsabile di più elevati tassi di ospedalizzazione nei bambini rispetto a precedenti varianti SARS-CoV-2. Tuttavia, bisogna considerare che questo aumento del tasso di infezione nei bambini potrebbe essere stato dovuto a tassi più bassi di precedenti infezioni e vaccinazioni. È stato infatti suggerito che Omicron potrebbe essersi evoluto in una vasta popolazione immunocompromessa con un tasso di vaccinazione inferiore ai valori medi, dove le infrastrutture sanitarie pubbliche sono relativamente più deboli che in altre nazioni. Secondo un'altra teoria, SARS-CoV-2 potrebbe essere stato nascosto in un serbatoio animale, potenzialmente roditori, evolutosi per un po' e restituito alla popolazione umana con una sequenza genomica relativamente nuova, ora nota come Omicron. Sia che sia emerso in una popolazione umana o si sia sviluppato in altre specie, è ancora troppo presto per escludere qualsiasi teoria sull'origine dell'Omicron o per identificare dove si sia effettivamente evoluto.

I dati sulla severità di malattia causata da variante Omicron (inclusi ricovero, necessità di ossigeno, ventilazione meccanica o decessi) sono ancora limitati e la nostra comprensione dovrebbe evolversi nelle prossime settimane. Diverse fonti di dati sulla variante Omicron suggeriscono, al momento, che il rischio di ospedalizzazione sia inferiore rispetto alla variante Delta. Tuttavia, si prevede che i ricoveri aumenteranno a causa di un aumento significativo della trasmissione. Inoltre, non è ancora chiaro se la riduzione osservata sia dovuta solo alla protezione offerta da precedenti infezioni e vaccinazioni oppure a una riduzione intrinseca della gravità. Utilizzando campioni del tratto respiratorio inferiore, ricercatori dell'Università di Hong Kong hanno scoperto che la variante Omicron si replica più velocemente (fino a 70 volte più velocemente) nei bronchi umani rispetto alla variante Delta e al virus SARS-CoV-2 selvaggio.¹ Al contrario, la variante Omicron ha mostrato una replicazione relativamente molto più lenta nel polmone. Questa ipotesi potrebbe contribuire a giustificare la presentazione clinica meno grave dei pazienti infetti dalla variante Omicron.

Oltre alla elevata trasmissibilità, preoccupa molto la capacità di Omicron di compromettere l'efficacia dei vaccini. Ciò è dovuto all'alto numero di mutazioni della proteina spike che caratterizza questa variante, che è il bersaglio degli anticorpi neutralizzanti indotti dalle vaccinazioni COVID-19.

In una revisione sistematica della letteratura² che ha valutato 14 studi in totale pubblicati in pochi mesi, è stata evidenziata una ridotta neutralizzazione della variante SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 in campioni post-vaccinazione, con un range compreso tra -4 volte e assenza completa di neutralizzazione rispetto a un ceppo SARS-CoV-2 ancestrale e tra -2 volte e assenza di neutralizzazione rispetto alla variante Delta SARS-CoV-2, rispettivamente. La maggior parte di questi studi valutava campioni post-vaccinali di vaccino Pfizer/BioNTech BNT162b2 (10 di 14).

In tutti gli studi le dosi di richiamo del vaccino COVID-19 si sono dimostrate efficaci per indurre un aumento sostenuto della neutralizzazione di SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529, con tale aumento compreso tra 3-133 volte rispetto al periodo pre-richiamo.

In uno dei primi studi pubblicato sul *New England Journal of Medicine*³ è emerso piuttosto chiaramente che la ricezione di tre dosi di vaccino (Pfizer/BioNTech BNT162b2) era associata ad una migliore neutralizzazione del virus wild-type e delle tre varianti Beta, Delta e Omicron, rispetto alla ricezione di due dosi di vaccino. Tuttavia, anche con tre

dosi di vaccino, la neutralizzazione contro la variante Omicron era inferiore (di 4 volte) rispetto a quella contro la variante Delta.

Inoltre, gli studi che hanno confrontato la neutralizzazione di Omicron associata a diversi tipi di vaccino hanno evidenziato che dosi aggiuntive di vaccino mRNA sembrano consentire risposte cross-neutralizzanti contro Omicron in maniera più efficace che altri tipi di vaccini. In uno di questi studi pubblicato recentemente sulla rivista *Cell*⁴, l'attività di neutralizzazione degli anticorpi indotti da dosi booster di vaccini mRNA è risultata superiore all'immunità naturale o indotta da vaccini diversi da mRNA. Lo studio ha mostrato che Omicron sfugge drasticamente all'immunità indotta dal vaccino dopo serie di vaccinazioni primarie con mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o Ad26.COVS (Johnson & Johnson/Janssen). Nonostante la fuga dall'immunità umorale, le infezioni "breakthrough" di Omicron (cioè, le infezioni riscontrate dopo vaccinazione) possono associarsi ad un quadro di bassa gravità di malattia nei vaccinati, verosimilmente a causa dell'immunità cellulare e innata preesistente. Tuttavia, la neutralizzazione rimane il principale fattore a correlare con la protezione dalle infezioni e questo studio dimostra che la ricezione di una terza dose di un vaccino a base di mRNA produce efficacemente una potente risposta cross-neutralizzante contro SARS-CoV-2 Omicron, probabilmente aumentando l'ampiezza e il cross-reattività degli anticorpi neutralizzanti. Questi risultati supportano la necessità di un dispiegamento diffuso, rapido e sincronizzato di dosi aggiuntive di vaccino mRNA come misura di salute pubblica per ridurre l'emergenza e la diffusione di varianti SARS-CoV-2 altamente mutate.

Gli anticorpi monoclonali (MAbs) sono utili farmaci antivirali per pazienti ad alto rischio di sviluppare COVID-19 grave. Essendo la proteina spike il bersaglio degli anticorpi monoclonali, che, come già detto, è ampiamente modificata nella variante Omicron, l'efficacia degli anticorpi monoclonali è stata messa in discussione.

I risultati di un'analisi basata su coltura cellulare dell'attività neutralizzante di diversi anticorpi monoclonali contro un isolato infettivo di variante Omicron suggeriscono che molti, ma non tutti, gli anticorpi terapeutici esistenti perdono tale attività.⁵ In particolare, l'attività neutralizzante di LY-CoV555 (*bamlanivimab*), LY-CoVo16 (*etesevimab*), REGN10933 (*casirivimab*), REGN10987 (combinazione di *imdevimab*+*casirivimab*) e CT-P59 (*regdanvimab*) risultava completamente persa, di COV2-2196 (*tixagevimab*) e COV2-2130 (*cilgavimab*) risultava ridotta di circa 12 volte, e di S309 (*sotrovimab*) risultava minimamente influenzata. Per quanto i risultati di questo studio suggeriscano che l'identificazione e l'uso di anticorpi ampiamente e potentemente neutralizzanti che prendono di mira i residui più altamente conservati di SARS-CoV-2 siano importanti per trattare e prevenire future resistenze agli stessi, altri dati sono necessari prima che queste osservazioni influenzino definitivamente decisioni cliniche.

Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica dei comuni sistemi in uso, non sembra che i sistemi basati su reverse-trascription PCR e né su rilevamento dell'antigene (Ag-RDT) siano significativamente influenzati dalla variante

Omicron. Per quel che concerne i test molecolari, le profonde mutazioni a carico del gene della proteina spike possono causare una falsa negatività nella rilevazione del gene. Ciononostante, quasi tutti i test molecolari includono più bersagli genici. Sebbene questo riguardi una minoranza dei casi, è stato suggerito che la negatività del gene S in presenza di altri targets possa essere utilizzato come marker per lo screening di Omicron. Tuttavia, la conferma dovrebbe essere ottenuta mediante il sequenziamento, poiché questa condizione può essere trovata anche in altri coronavirus non SARS circolanti in tutto il mondo. Per quel che concerne i test antigenici, studi di accuratezza diagnostica sono al momento in corso. I test approvati da OMS sono tutti basati sulla rilevazione della proteina nucleocapsidica. Per quanto la variante Omicron presenti mutazioni che riguardano anche questa proteina, al momento non sembrano interferire con l'accuratezza diagnostica dei test comunemente utilizzati.

Per concludere, è stato ipotizzato che, se la severità di infezione causata da variante Omicron dovesse continuare a mantenersi bassa, considerando la sua elevata trasmissibilità, Omicron potrebbe fornirci un'immunità globale di gregge e, si spera, porre fine alla pandemia. Al contrario, se la patogenesi di Omicron si rivelasse più complessa del previsto, quanto la sua capacità di diffondere e fuggire la risposta immunitaria, questa sarebbe sicuramente la variante più difficile da affrontare tra quelle che si sono finora presentate. Citando David Nabarro, inviato dell'OMS, in una recente intervista: "We're not at the end, but we are moving in that direction." ■

Referenze

1. HKU Med. HKUMed finds Omicron SARS-CoV-2 can infect faster and better than Delta in human bronchus but with less severe infection in lung [Internet]. The University of Hong Kong; 2021 Dec [cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://www.med.hku.hk/en/news/press/20211215-omicron-sars-cov-2-infection>
2. Lippi G, Mattiuzzi C, Henry BM. Neutralizing potency of COVID-19 vaccines against the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant. *J Med Virol* 2022 Jan 5. doi: 10.1002/jmv.27575.
3. Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman N, Erster O, Cohen C, Kreiss Y, Alroy-Preis S, Regev-Yochay G, Mendelson E, Mandelboim M. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med* 2021 Dec 29. doi: 10.1056/NEJMc2119358.
4. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, Lam EC, Nitido AD, Sheehan ML, Berrios C, Ofoman O, Chang CC, Hauser BM, Feldman J, Roederer AL, Gregory DJ, Poznansky MC, Schmidt AG, Iafate AJ, Naranbhai V, Balazs AB. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell*. 2022 Jan 6;So092-8674(21) 01496-3. doi: 10.1016/j.cell.2021. 12.033.
5. VanBlargan L, Errico J, Halfmann P, Zost S, Crowe J, Purcell L, Kawaoka Y, Corti D, Fremont D, Diamond M. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Res Sq* [Preprint]. 2021 Dec 27;rs.3.rs-1175516. doi: 10.21203/rs.3.rs-1175516/v1.