

**16 Febbraio**

## **Perché le varianti mi preoccupano**

*Chi si preoccupa prima del necessario  
si preoccupa più del necessario.*

Lucio Anneo Seneca

Uno lettore di Baedeker mi ha chiesto da dove deriva questo mio *“pessimismo manifesto nei confronti dell’efficacia dei vaccini”* e mi paragona (scherzosamente) ad una Cassandra in versione covidiana. Ammetto di essere *moderatamente pessimista* sui vaccini ma anche *seriamente preoccupato* per le *varianti*.

Purtroppo una preoccupazione ingiustificata può diventare *“l’interesse che paghiamo sui guai prima che essi arrivino”* (John Garland Pollard) ed essere un cattivo uso della nostra immaginazione. Come sentenziava Charlie Brown *“Questo preoccuparmi troppo della scuola non fa altro che preoccuparmi... Persino le mie ansie hanno l’ansia...”*

In generale, I coronavirus vanno incontro a molte mutazioni che spesso non sono decisive per il loro comportamento biologico e non alterano in modo significativo la struttura e le componenti del virus. Questo fenomeno si verifica anche in SARS-CoV-2. È probabile che le varianti recentemente descritte nel Regno Unito non interferiscano con l’immunità indotta dal vaccino (immunità peraltro presunta di cui non conosciamo le caratteristiche) tutto al più potrebbero renderli un po’ meno efficaci.

Nella variante inglese la *mutazione D614G* aumenta la carica virale, ma non provoca effetti più gravi a carico delle vie respiratorie e delle malattie polmonari; tuttavia poiché è in rapida crescita va tenuta sotto controllo per ridurre la diffusione e la velocità di trasmissione di ulteriori nuove varianti virali che potrebbero creare una condizione di pandemia senza fine.

La variante D614G attualmente costituisce > 97% degli isolati in tutto il mondo. I modelli strutturali prevedono che D614G interromperebbe i contatti tra i domini S1 e S2 della proteina Spike e questo potrebbe causar cambiamenti significativi nella sua conformazione tridimensionale.

Ma la mia *“preoccupazione”* è iniziata dopo aver letto il lavoro di **Yiska Weisenblum** del *laboratorio di retrovirologia della The Rockefeller University* che ha utilizzato un sistema artificiale che simula l’infezione naturale nelle popolazioni umane (Weisenblum Y, 2020)

*Le cellule umane coltivate in laboratorio sono state infettate con un virus ibrido creato modificando un virus animale innocuo per contenere la proteina spike SARS-CoV-2, e trattati con anticorpi fabbricati o anticorpi presenti nel sangue di pazienti COVID-19 guariti. In questa situazione, solo i virus che erano mutati in un modo che consentiva loro di sfuggire agli anticorpi erano in grado di sopravvivere. Molti dei mutanti virali emersi avevano sviluppato proteine spike in cui i segmenti presi di mira dagli anticorpi erano cambiati, consentendo a questi virus mutanti di non essere rilevati.*

Un’analisi di oltre 50.000 genomi di SARS-CoV-2 della *vita reale* isolati da campioni di pazienti ha inoltre dimostrato che questa mutazione era già presente e circolante, anche se a livelli molto bassi, nelle popolazioni umane infette.

Ciò suggerisce che qualsiasi vaccino distribuito su larga scala dovrebbe essere progettato per attivare la risposta immunitaria più forte possibile contro più di una regione bersaglio sulla

proteina spike. Inoltre, le terapie a base di anticorpi che utilizzano due anticorpi in combinazione dovrebbero prevenire la comparsa di virus resistenti agli anticorpi e mantenere l'efficacia a lungo termine di vaccini e terapie.

Che fare per ridurre la preoccupazione? Abbiamo bisogno di studi che mettano a confronto le diverse dosi, il tempo trascorso tra le dosi, e le vaccinazioni a dosi diverse in altre parole studi che confrontino i diversi regimi di vaccinazione.

Questi dati saranno fondamentali per affinare le immunizzazioni di massa nei prossimi mesi e purtroppo nei prossimi anni. Questi studi si faranno, ma temo non molti. Al momento sembra che non esistano piani per una cosa molto semplice come fare delle analisi del sangue routinarie per rilevare i livelli di anticorpi. In ogni caso ci vorrà tempo per raccogliere prove solide.

Durante la fase post-vaccinale i governi dovranno dire onestamente a medici e cittadini dove risiedono le incertezze e cosa fare per ridurle unitamente alle preoccupazioni in modo far dire a Charlie Brown "ero preoccupatissimo per questo compito. Una preoccupazione tremenda...

– E che cosa è successo?

– Ho preso "nove". Ho sprecato una buona preoccupazione...

ed al sottoscritto: *Tengo alto il livello di preoccupazione se no l'inconscio mi si annoia*

#### **Riferimento**

Weisblum Y, et al

**Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants.**

Elife. 2020 Oct 28;9:e61312.