

9 Febbraio

Convivere con le varianti

*Nessuna cosa, nessun io, nessuna forma, nessuno motivo è al sicuro.
Ogni cosa vive in una metamorfosi invisibile che non si ferma mai.*

Roberto Musil

La maggior parte delle *varianti* che vengono ormai quotidianamente segnalate non destano preoccupazione fino a quando non presentano una *mutazione o una delezione* in almeno uno degli amminoacidi di una proteina virale presente in una porzione del virus che potrebbe condizionare il modo in cui interagisce con il suo ospite, ad esempio una mutazione nell'ambito della *proteina spike*.

Il Covid-19 Genomics UK Consortium in una recente indagine sulle mutazioni riscontrate in 126.219 genomi da campioni positivi, ha identificato 1.777 diverse mutazioni con sostituzione di amminoacidi nel gene della *proteina spike*.

I tre principali vaccini attualmente in somministrazione producono anticorpi contro molte regioni della proteina spike. È come abbiamo visto nelle sezioni precedenti che, una singola mutazione nella proteina spike, non dovrebbe interferire con l'azione di un anticorpo neutralizzante indotto dalla vaccinazione

Due delle principali preoccupazioni relative a queste nuove *varianti* sono il numero senza precedenti di mutazioni evidenziate e la loro velocità di diffusione. Le *varianti* stanno costituendo una nuova minaccia globale nella pandemia COVID-19 e vengono vissute dalle persone come un nuovo inquietante pericolo che potrebbe inficiare e compromettere l'azione del vaccino.

Una *variante* può essere identificata quando tutte le 30.000 lettere del codice genetico virale in ciascun campione vengono determinate utilizzando specifiche tecnologie di sequenziamento .

Tuttavia, è probabile, che le *varianti*, localizzate in uno specifico focolaio, possano essere presenti in altre regioni del mondo in quanto non ancor rilevate.

Ciò che preoccupa gli scienziati del ***lignaggio 1.1.7 (variante "inglese")*** è che, accanto a sei mutazioni rilevate, che non modificano alcuna proteina, ce ne sono 17 (14 mutazioni e tre delezioni) che invece lo fanno. Molte di queste mutazioni, descritte in precedenza in altri lignaggi, possono interferire sul comportamento del virus (du Plessis L 2021)

In particolare è stato dimostrato che una *mutazione* (la 501Y) aumenta l'efficienza di legame del virus ad un recettore sulla superficie delle cellule umane. Un secondo cambiamento (69-70del) è stato identificato nelle *varianti* capaci di eludere la risposta immunitaria naturale in alcuni pazienti immunocompromessi. Tuttavia si può concludere poco sulle *nuove varianti* e sul reale significato di queste mutazioni.

Tuttavia dobbiamo prestare attenzione se la variante :

- si trasmette più velocemente tra le persone,
- causa malattie più (o meno) gravi
- è capace di eludere la risposta immunitaria del ospite.

Al momento non ci sono prove definitive che il lignaggio 1.1.7 causi malattie più gravi o che sfugga al sistema immunitario. Inoltre, non c'è motivo di pensare che i vaccini attualmente somministrati o quelli in fase di lancio (fase 3) o in sviluppo (fase 1 e 2) sviluppo saranno meno efficaci .

La **New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (Nervtag)** l'agenzia che valuta nel dettaglio le *varianti* ritiene che quella inglese sia certamente più trasmissibile delle altre come suggerito dall'analisi genomica con un trend di crescita di circa il 70% più rapido.

Inoltre, ha definito una correlazione tra un valore **R** più alto e il rilevamento della nuova variante nei campioni di prova. *(Il valore R è il numero di persone a cui ogni persona lo trasmette, Più è alto, più ampiamente si diffonde.)*

Intrigante è l'osservazione che le *varianti* compaiono e crescano esponenzialmente durante un periodo in cui sono in vigore misure anti-epidemia, quasi come se la *variante* possa essere considerata come una contro-reazione virale. È possibile tuttavia che ci siano altre spiegazioni per questa rapida diffusione, ma l'idea che questa variante sia più trasmissibile è plausibile e sembra sempre più probabile. Gli studi attualmente in corso daranno una risposta definitiva

Queste riflessioni ci suggeriscono come i nostri sforzi per prevenire la diffusione della pandemia (igiene , distanziamento, mascherine e presidi di protezione individuali) vanno mantenuti e rispettati .

Una domanda a cui forse non potremo mai dare una risposta è risalire alla genesi di una nuova *variante*, al paziente "uno". Il primo focolaio in cui è stata rilevata la variante inglese è stato nella contea di Kent a sud est di Londra, Ma non è chiaro se sia effettivamente generata lì. E' stato ipotizzato che potrebbe essersi formata in un paziente immuno compromesso , cronicamente infetto, con il virus in grado di replicarsi ed evolversi per un lungo periodo di tempo. Ma, come sempre, sono necessarie ulteriori osservazioni sperimentali per capire cosa è realmente accaduto.

L'identificazione delle mutazioni è un processo complicato che prevede la costruzione di modelli per valutare le modifiche alla struttura e alla funzione virale per una data mutazione.

Tuttavia la modellizzazione non è di per sé dirimente e deve sempre essere confermata dall'evidenza clinica. Per ora, il modo migliore per sospettare e identificare eventuali varianti è il monitoraggio del tasso di diffusione del virus, definire la gravità della malattia e accertare se il virus è stato in grado di eludere l'immunità generata da una precedente infezione o da una recente vaccinazione.

La proliferazione delle varianti dimostra quanto sia indispensabile **il sequenziamento del genoma**, e sottolinea il fatto che è solo quando questi dati sono collegati a informazioni epidemiologiche e cliniche puntuali possono fare la differenza nel controllo della malattia.

Riferimento:

Pillay S et al.

Whole Genome Sequencing of SARS-CoV-2: Adapting Illumina Protocols for Quick and Accurate Outbreak Investigation during a Pandemic.

Genes (Basel). 2020 Aug 17;11(8):949.

VARIANTI PANDEMICHE

