

8Giugno

La variante Delta : much ado about nothing?

*Il fatto di accettare di essere sotto sorveglianza permanente
indica che sta nascendo una nuova concezione dell'identità moderna .
Will Self*

Un rapporto pubblicato pochi giorni fa (4 giugno) dal Nhs (Sistema Sanitario Nazionale Britannico) riferiva di **12.431** casi provocati da una nuova variante chiamata "**Alpha o variante indiana**" e ribattezzata secondo la nuova nomenclatura introdotta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come **Delta (o B.1.617.2)**. Per inciso ricordo che in fisica la lettera delta **maiuscola Δ** oltre a indicare alcune delle particelle subatomiche indica anche l'incertezza assoluta o relativa.

Adam Kucharski, epidemiologo alla *London School of Hygiene and Tropical Medicine* e consulente governativo, ritiene che questa variante rappresenti un "segnale preoccupante" e che possa determinare una impennata di ricoveri ospedalieri. **Chris Hopson**, alto dirigente del (Nhs), ha evidenziato che l'incremento dei ricoveri abbia riguardato finora in maggioranza pazienti più giovani e non ancora pienamente vaccinati e non sia stato comunque "molto significativo" se paragonato ai prevedibili rimbalzi che fanno seguito ad una vaccinazione massiva a conferma del fatto che *"i vaccini sembrano aver spezzato la catena fra i contagi da Covid-19 e la possibilità di ammalarsi gravemente o di morire"*.

Infatti a complicare il quadro si aggiunge una ricerca pubblicata su **Lancet** da **Emma Wall** e **David Bauer**, entrambi dell'Istituto **Francis Crick** secondo cui **gli anticorpi prodotti dalle persone che hanno ricevuto entrambi le dosi del vaccino Pfizer /BioN Tech tendono a essere oltre cinque volte meno efficaci contro la variante delta**. Gli autori dello studio ammettono tuttavia che "è difficile valutare con precisione fino a che punto la riduzione degli anticorpi registrata potrà avere un impatto sull'efficacia del vaccino", così come è difficile prevedere gli effetti sulla gravità che la **variante Delta** malattia potrebbe avere in una popolazione vaccinata".

Voglio sottolineare che il **73%** dei casi **Delta** riguarda persone **non vaccinate** e solo il **3,7%** coloro che hanno ricevuto entrambe le dosi, mentre solo il **5%** delle persone ricoverate con questa variante ha ricevuto le due dosi.

Poiché i "social" ed i "media" hanno nuovamente ripreso la "drammatizzazione infodemica" delle varianti, che presumo continueranno per tutta l'estate, allego il lavoro sulla **variante Delta** pubblicato su *Lancet* e consultabile in rete nelle sue appendici ricche di informazione tecnica importanti per gli addetti ai lavori. Se ne avete voglia vi invito a rileggere quanto già scritto su Baedeker sulle varianti per meglio seguire i dibattiti futuri:

21.01.21 : Avviso ai lettori di Baedeker: sono in arrivo le "varianti"

04.02.21: La variante inglese

07.02.21: Variante Sudafricana: un pericolo per gli adolescenti ?

08.02.21: La variante Brasiliana-Giapponese

09.02.21: Sono i vaccini ad indurre la formazione delle varianti ?

11.02.21:Cambio di paradigma: tracciare il covid-19 piuttosto che le persone

12.02.21:Perché siamo assenti dalla piattaforma GISAID?

16.02.21:Perché le varianti mi preoccupano

17.02.21:Perché la "variante britannica linea B.1.1.7" genera panico?

18.02.21:Un "dettaglio molecolare" consente di riconoscere le varianti inglesi ed africane

22.02.21:Una settimana sud-africana

23.02.21:L'alba delle varianti

25.02.21:Le sei domande che le varianti ci pongono

06.04.21:La definizione di un titolo protettivo anticorpale per un vaccino anti Sars-cov2

01.05.21: Le tante incertezze della variante indiana

14.05.21: Il genoma di Sars-cov-2, ieri, oggi e domani?

02.06.21: Previsioni meteo pandemiche per l'estate...

Può risultare utile rileggere anche la SINOSSI

#38. Sars-cov-2 è diventato più "buono" o più "cattivo" ?

Dorp L et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020 Sep;83:104351.

Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, Daniels R, Hobson P, Hatipoglu E, Ngai Y, Hussain S, Nicod J, Goldstone R, Ambrose K, Hindmarsh S, Beale R, Riddell A, Gamblin S, Howell M, Kassiotis G, Libri V, Williams B, Swanton C, Gandhi S, Bauer DL.

Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination.

Lancet. 2021 Jun 3:S0140-6736(21)01290-3.

doi: 10.1016/S0140-6736(21)01290-3. Epub ahead of print. PMID: 34090624.

La SARS-CoV-2 B.1.617.2 Variant of Concern (VOC), rilevata per la prima volta in India, è ora dominante nel Regno Unito, avendo rapidamente spostato il ceppo B.1.1.7 che è emerso nel Regno Unito con la seconda ondata di COVID-19 alla fine del 2020. L'efficacia dei vaccini COVID-19 attualmente autorizzati contro B.1.617.2 è sconosciuta; **sebbene possieda 12 mutazioni nella sua proteina spike rispetto al SARS-CoV-2 di tipo selvatico rilevato per la prima volta a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019, B.1.617.2 manca di mutazioni nelle posizioni degli aminoacidi 501 o 484 nel suo legame al recettore ACE2 dominio, comunemente associato a VOC (appendice p 2) o fuga da anticorpi neutralizzanti (NABs)**. Per determinare la fuga di NAb indotta dal vaccino da B.1.617.2 e confrontare l'attività con i ceppi precedenti con le stime esistenti per l'efficacia del vaccino basata sulla popolazione, abbiamo effettuato un'analisi iniziale dello studio Legacy, istituito nel gennaio 2021, **dall'University College di Londra. Hospital e il Francis Crick Institute di Londra**, Regno Unito, per monitorare le risposte sierologiche alla vaccinazione nei volontari del personale reclutati in prospettiva ([appendice p 6](#)). Una descrizione dettagliata dei metodi, inclusa la coorte clinica, le condizioni di coltura del virus, il sequenziamento genetico e i saggi di neutralizzazione, e l'analisi statistica sono disponibili [nell'appendice \(p 8\)](#). Lo studio Legacy è stato approvato dal comitato per la ricerca e l'etica di London Camden e Kings Cross Health Research Authority (numero IRAS 286469) e sponsorizzato dall'University College di Londra. Utilizzando un test di neutralizzazione del virus SARS-CoV-2 ad alto rendimento (i dati sulle prestazioni sono mostrati [nell'appendice p 3](#)), **abbiamo determinato i titoli di NAb (NAbT) in 250 partecipanti** (età media 42 anni [IQR 33-52]) dopo una dose (n=149; tempo mediano dopo la prima dose=30 giorni [IQR 23-38]) o due dosi (n=159; tempo mediano dopo la seconda dose=28 giorni [IQR 21-37]) di BNT162b2 (Pfizer –BioNTech) contro cinque ceppi di SARS-CoV-2: un ceppo con la sequenza di spike originale (Wild-type); un ceppo con una mutazione Asp614Gly isolato durante la prima ondata di infezione nel Regno Unito, nel 2020 (D614G); e COV B.1.617.2, B.1.351 (rilevati per la prima volta in Sudafrica alla fine del 2020) e B.1.1.7. Due dosi di BNT162b2 hanno suscitato anticorpi anti-spike di tipo Wild rilevati da ELISA in tutti i partecipanti e attività NAb contro tutti i ceppi, inclusi i tre COV testati, in tutti tranne sei (3%) e nove (5%) dei 159 partecipanti che mancavano di attività NAb contro B.1.617.2 e B.1.351, rispettivamente ([appendice p 2](#)). I NAbT dei sieri correlavano bene tra Wild-type e varianti ([appendice p 2](#) ; $R S > 0,82$, $p < 2 \times 10^{-16}$), nonché tra VOC (B.1.617.2 vs B.1.351: $R S = 0,85$, $p < 2 \times 10^{-16}$). Tuttavia, i NAbT erano ridotti di 5,8 volte rispetto a B.1.617,2 rispetto a Wild-type (95% CI 5,0–6,9), significativamente più ridotti rispetto a B.1.1.7 (2,6 volte vs Wild-type, 95% CI 2,2–3,1), e in ordine simile alla riduzione osservata contro B.1.351 (4,9 volte vs Wild-type, 95% CI 4,2–5,7). In particolare, in tutte le varianti, l'aumento dell'età era significativamente correlato con la riduzione del NAbT ([appendice p 2](#) ; $-0,33 < R S < -0,27$; $2,2 \times 10^{-5} < p < 5,6 \times 10^{-4}$), mentre non è stata osservata alcuna correlazione per il sesso o l'indice di massa corporea ([appendice p 4](#)). NAbT ridotti nel tempo dopo la somministrazione della seconda dose di BNT162b2: i partecipanti (n=14) che hanno partecipato a una visita di studio aggiuntiva 8-16 settimane dopo la loro seconda dose di BNT162b2 hanno mostrato NAbT significativamente ridotti rispetto a tutte le varianti ([appendice p 2](#) ; $0,0002 < p < 0,0134$). Mentre i NAbT finali contro Wild-type, D614G e B.1.1.7 sono rimasti all'interno dell'intervallo quantitativo del nostro test (IC 50 > 40), i NAbT di due partecipanti contro i VOC B.1.617.2 e B.1.351 sono scesi al di sotto di 40 durante la successiva visita di studio circa 3 mesi dopo la loro seconda dose di BNT162b2. Per massimizzare la copertura della popolazione, il Regno Unito ha esteso l'intervallo tra le due dosi di BNT162b2. Sebbene ciò possa aver avuto un impatto limitato sulla protezione contro i ceppi parentali di SARS-CoV-2 o la variante B.1.1.7, il potenziale impatto sulla protezione da altri VOC è poco conosciuto. Abbiamo scoperto che la neutralizzazione dei VOC era nettamente diversa dopo una sola dose di BNT162b2 ([appendice p 2](#)): sebbene 177 (95%) su 186 partecipanti siano risultati positivi agli anticorpi anti-spike mediante ELISA e abbiano montato una risposta NAb rilevabile contro Wild-type (IC 50 mediano =68 [IQR 42–140]) e D614G (IC 50 mediano =71 [IQR 46–111]), i NAbT mediani contro tutti i COV erano inferiori al limite quantitativo di rilevazione. Stratificazione di NAbT in tre gruppi (IC 50 basso [< 40], medio [40-256], alto [> 256]) e la valutazione del significato dello spostamento nella loro distribuzione rispetto al Wild-type mediante regressione logistica ordinata è stata più informativa ([appendice p 2](#)). Mentre solo 39 (21%) su 186 campioni avevano bassi NAbT contro Wild-type, questa proporzione è salita al 50% contro B.1.1.7 ($p = 1,7 \times 10^{-6}$) e oltre al 75% contro B.1.351 ($p < 3 \times 10^{-16}$) e il 68% contro B.1.617,2 ($p < 5 \times 10^{-16}$). In particolare, lo spostamento verso il basso dei titoli è stato significativo anche rispetto a B.1.1.7 per B.1.351 ($p = 3,7 \times 10^{-4}$) e B.1.617.2 ($p = 1,2 \times$

10-5), confermando una ridotta attività di NAb contro B.1.617.2 rispetto al presente ceppo B.1.1.7 dopo una dose di vaccino. In particolare, i partecipanti con NAbT bassi tendono ad essere più anziani di quelli che hanno prodotto risposte medie o alte ([appendice p 2](#)) e l'analisi di regressione logistica suggerisce che l'età è un fattore significativo nei NAbT ridotti, indipendentemente dal ceppo nei nostri campioni ([appendice p 7](#) ; $p = 0,006$), a seguito di una singola dose di BNT162b2. Questi dati, insieme ai dati epidemiologici della crescita B.1.617.2, **sollevano la possibilità che questo VOC presenti una doppia sfida di ridotta efficacia del vaccino simile al VOC B.1.351 e una maggiore trasmissibilità oltre il VOC B.1.1.7.** L'impatto di un tale cambiamento è difficile da prevedere: rimane difficile valutare con precisione in che misura la riduzione dei NAbT che osserviamo avrà un impatto sull'efficacia del vaccino e aumenterà la gravità della malattia in una popolazione vaccinata, soprattutto in considerazione dei molteplici fattori che contribuiscono a questo processo, come l'immunità umorale di lunga durata. Tuttavia, una recente analisi dei dati sull'efficacia dei vaccini e dei NAb disponibili ha tentato di stabilire correlazioni di protezione contro ceppi precedenti di SARS-CoV-2 e, nel contesto di questo modello, **i nostri dati suggeriscono che la maggior parte dei partecipanti che hanno ricevuto due dosi di BNT162b2 sarebbero protetti contro l'infezione da B.1.617.2 e le malattie associate** — coerente con i dati preliminari dedurre l'efficacia del vaccino contro B.1.617.2 nel Regno Unito sulla base dei tassi di fallimento del bersaglio del gene S durante i test quantitativi RT-PCR. Con l'aumento del numero di casi e la percentuale di casi B.1.617.2 confermati dal sequenziamento, insieme a una più ampia disponibilità di standard internazionali e gruppi di riferimento dell'OMS per standardizzare i NAbT tra i laboratori, ci aspettiamo che migliori stime di efficacia del vaccino consentiranno una modellizzazione più precisa della protezione nei prossimi mesi. Tuttavia, vale la pena sottolineare che nel caso di due dosi di BNT162b2, la nostra coorte di individui generalmente sani, relativamente giovani, vaccinati di recente e per lo più di etnia unica presenta uno scenario ragionevole nel migliore dei casi per l'attività di NAb contro le varianti di SARS-CoV-2. Infatti, indipendentemente dai requisiti assoluti di efficacia del vaccino, i picchi di NAbT sono significativamente ridotti contro i VOC B.1.617.2 e B.1.351 rispetto ai NAbT contro le varianti precedenti e, di conseguenza, l'efficacia del vaccino a livello individuale o di sottopopolazione diventerà più sensibile alle riduzioni dei NAbT che si verificano a causa di fattori diversi dal ceppo virale ([appendice p 5](#)), fornendo una base per comprendere il fallimento dell'efficacia del vaccino osservato in altre combinazioni di vaccino e popolazione bersaglio. Nel caso dei destinatari di una singola dose, i nostri dati mostrano che i NAbT sono significativamente più bassi rispetto a B.1.617.2 e B.1.351 VOC rispetto a B.1.1.7, il che implica che sebbene una singola dose possa ancora offrire una protezione notevolmente maggiore di nessuna vaccinazione, è probabile che i destinatari di una singola dose siano meno protetti contro queste varianti di SARS-CoV-2. **Questi dati suggeriscono quindi che i benefici del ritardare la seconda dose, in termini di una più ampia copertura della popolazione e aumento dei NAbT individuali dopo la seconda dose, va ora soppesata con una minore efficacia nel breve termine, nel contesto dello spread di B.1.617.2. In tutto il mondo, i nostri dati evidenziano la continua necessità di aumentare la fornitura di vaccini per consentire a tutti i paesi di estendere la protezione dalla seconda dose il più rapidamente possibile.** A lungo termine, notiamo che sia l'aumento dell'età che il tempo trascorso dalla seconda dose di BNT162b2 sono significativamente correlati con la diminuzione dell'attività di NAb contro B.1.617.2 e B.1.351, entrambi i quali sono anche caratteristici della popolazione nel Regno Unito al massimo rischio di COVID-19 grave (cioè, anziani e vaccinati in precedenza), indipendentemente da altri fattori esistenti come lo stato immunitario compromesso o la comorbilità o le risposte geografiche specifiche alla vaccinazione. Di conseguenza, ulteriori immunizzazioni di richiamo dei gruppi prioritari JCVI nel Regno Unito e gruppi simili in altre contee, così come altri con NAbT indotti dal vaccino inferiori rispetto alla coorte di destinatari BNT162b2 studiati qui (idealmente con vaccini modificati che inducono NAb che neutralizzano ampiamente i VOC emergenti) è più probabile che sia necessario mantenere i livelli più alti di NAb nelle regioni in cui B.1.617.2 o altri ceppi ugualmente resistenti agli NAb diventano prevalenti. ***Da Lancet traduzione automatica. Il lavoro in formato PDF è consultabile in rete .***