

2Luglio

La variante preoccupante

Ricorda, oggi è il domani di cui ti preoccupavi ieri.

(Dale Carnegie)

“Continua a destare preoccupazione la variante inglese ...”

E' sicuramente la frase più detta dai media nelle ultime settimane e purtroppo, temo che sarà il “tormentone” dell'estate. La **preoccupazione** è l'interesse che paghiamo sui guai prima che essi arrivino; in pratica una **preoccupazione** è un cattivo uso che facciamo dell'immaginazione; basta per un attimo riflettere quante sofferenze ci sono costati, i mali che non sono mai accaduti.

L'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) ha suddiviso le varianti del Covid-19 in tre gruppi, osservate dal settembre 2020 a marzo 2021.

VOC – Varianti che destano preoccupazione

VOI – Varianti di interesse

Varianti sotto monitoraggio

Queste categorie sono state create sulla base della **trasmissibilità**, dell'**immunità** e della **gravità** dell'infezione.

Una **variante VOC (Variant of Concern)** secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità deve rispondere a tre requisiti:

-aumento della trasmissibilità o cambiamento dannoso nell'epidemiologia di COVID-19;

-incremento della virulenza o cambiamento nella presentazione clinica della malattia

-diminuzione dell'efficacia della sanità pubblica e delle misure sociali o della diagnostica

Al momento le VOC riconosciute sono le seguenti:

B.1.1.7, Regno Unito, settembre 2020 (**ALFA**)

B.1.351, Sudafrica, settembre 2020 (**BETA**)

B.1.1.7+E484K, Regno Unito, dicembre 2020

P.1, Brasile, dicembre 2020 (**GAMMA**)

B.1.617.2, India, dicembre 2020 (**DELTA**)

L'inevitabilità delle varianti

L'evoluzione e le sue mutazioni naturali di SARS- 2, nell' obiettivo di adattamento alla specie umana, ha determinato la comparsa di **molteplici varianti genetiche** (deriva antigenica). La maggior parte di esse non comporta grandi cambiamenti nelle proprietà biologiche del virus.

Tuttavia, alcune comportano un aumento significativo della loro trasmissione e infettività e, in misura minore, della letalità appunto le **varianti preoccupanti**

L'inizio della vaccinazione di massa della popolazione **ha aumentato la preoccupazione** per il possibile impatto di queste varianti sull'efficacia dei diversi vaccini.

Poiché la maggior parte di queste varianti presenta mutazioni molto specifiche che colpiscono gli amminoacidi della zona di legame al **recettore della cellula per il virus**

(**dominio di legame al recettore RBD**) e che i vaccini, in generale, inducono un'ampia risposta su tutti gli **epitopi della proteina S**, si potrebbe inizialmente pensare che il loro impatto non dovrebbe essere troppo significativo.

Oltre a questa naturale evoluzione del SARS-2, l'avvio di **massicci programmi di vaccinazione** ha determinato un aumento della **pressione selettiva** che ha portato ad una neutralizzazione

anticorpale nelle persone che potrebbero facilitare la comparsa di mutanti di fuga.

Questi mutanti si verificano quando gli anticorpi di una persona vaccinata **limitano, ma non eliminano**, la replicazione virale. Sebbene queste persone non sviluppino la malattia, l'infezione di cui soffrono consente di selezionare quelle popolazioni virali non eliminate dal sistema immunitario umorale, in modo che diventino dominanti e si trasmettano ad altre persone, sfuggendo alla risposta immunitaria vaccinale

Questi **mutanti di fuga** si uniscono ai mutanti naturali derivanti dall'evoluzione virale e determinano un cambiamento nelle popolazioni virali trasmissibili, che **potrebbe** forzare cambiamenti periodici nella composizione dei vaccini contro SARS-CoV-2, come avviene con l'influenza

Attualmente circolano migliaia di varianti di SARS-2. La velocità e l'intensità della diffusione di alcune di esse si spiegano più che dalle loro differenze genetiche, dalle abitudini della popolazione e dall'efficacia delle politiche di sorveglianza epidemiologica adottate

Sebbene le limitazioni ai viaggi internazionali abbiano reso difficile la diffusione di alcune varianti in tutto il mondo, hanno tuttavia contribuito a facilitare la comparsa di **varianti dominanti** in ciascun paese

Il rischio causato dall'emergere di singole varianti potrebbe essere potenzialmente contenuto dalle **risposte anticorpali policlonali** provocate dall'infezione naturale, **dalla vaccinazione** o dall'uso di **combinazioni di anticorpi monoclonali** negli interventi terapeutici. Tuttavia, il problema principale risiede nell'emergere di nuove varianti SARS-CoV-2 che presentano un accumulo di mutazioni in diversi domini Spike, creando ceppi divergenti in grado di eludere le risposte policlonali.

Ad oggi, sono state identificate oltre **4.150** mutazioni nel gene S di SARS-CoV-2 isolato dall'uomo. Queste mutazioni danno luogo a **1.246** cambiamenti di aminoacidi, incluse **187** sostituzioni nel RBD. L'abbondanza di molte varianti nella popolazione umana suggerisce che non sono accompagnate da una perdita della **resilienza virale**

In particolare

il lignaggio **B.1.1.7** (noto anche come 501Y.V1 o VOC202012/01), emerso per la prima volta nel Regno Unito e ora diffuso in tutto il mondo. Altre varianti di interesse includono il ceppo **B.1.351** (501Y.V2) e il **ceppo P.1** (501Y.V3), che sono stati identificati per la prima volta in Sud Africa e Brasile, rispettivamente.

Queste varianti hanno accumulato almeno **9 mutazioni/delezioni** non sinonime in tutta la regione codificante Spike. Sono state trovate mutazioni selezionate nell'RBM (fino a tre mutazioni), inclusa la mutazione E484K, identificata *in vitro*.

In queste varianti, modifiche RBM sono spesso accompagnate con **numerose sostituzioni e / o delezioni nella regione NTD** (fino a sette), dimostrando un particolare **in vivo** una pressione selettiva su questo sito. Almeno una mutazione è stata trovata anche nella subunità S2 per tutti e tre i nuovi lignaggi, confermando la maggiore pressione immunitaria sotto la quale si evolve la proteina Spike.

Ulteriori varianti sono attualmente sotto esame a causa della presenza di mutazioni chiave nell'RBM, tra cui la variante 20A.EU2 (S477N), la variante CAL.20C (L452R) e il gruppo di vironi danesi 5 (Y453F).

E' urgente è indispensabile durante questa estate (a ottobre sarà già tardi) predisporre una rete nazionale per il monitoraggio delle varianti attraverso il sequenziamento sul modello britannico del **Genomics UK Consortium (COG-UK)** fondamentale per contenere l'arrivo di nuove "varianti preoccupanti (Voc)".

Che fare nel mondo reale per non farci travolgere dalle continue preoccupazioni pandemiche?

Epitteto, lo schiavo prestato alla filosofia, riteneva che Vi è solo una strada verso la felicità, ed è **smettere di preoccuparsi per cose che sono al di fuori del controllo della nostra volontà.**

Lo stile di vita ed i comportamenti da tenere durante una pandemia sono la migliore espressione della nostra volontà. Tutto è apparentemente semplice:

Se c'è una soluzione perché ti preoccupi? Se non c'è una soluzione perché ti preoccupi?

Potrei concludere serenamente questa riflessione sulle **varianti preoccupanti** con l'abusato proverbio cinese *che gli uccelli dell'ansia e della preoccupazione volino sulla tua testa, non puoi impedirlo; ma puoi evitare che vi costruiscano un nido.*

Purtroppo non è da tutti placare le preoccupazioni, anche quando non esistono: *non potete sapere la preoccupazione di noi ipocondriaci quando ci svegliamo senza sintomi.*