

15Settembre

Infettività, fuga immunitaria, neutralizzazione delle varianti anti SARS-2

*Non giudicare sbagliato ciò che non conosci,
cogli l'occasione per comprendere.*

Pablo Picasso

Premessa

Per una discussione più semplice e pratica delle varianti, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha designato alcune varianti "Varianti di preoccupazioni (VOC)" o "Varianti di interessi (VOI)" a causa della loro capacità di modificare in modo significativo le proprietà del virus. Recentemente, l'OMS ha rinominato le varianti prevalentemente circolanti con alfabeti greci, ovvero Alpha (α) per B.1.1.7 (variante del Regno Unito), Beta (β) per B.1.351 (Sud Africa), Gamma (γ) per P.1 (Brasile), Delta (δ) per B.1.617.2 (India), ecc. Dall'epidemia di SARS-CoV-2 Delta in India nell'aprile 2021, la variante Delta altamente contagiosa si è rapidamente diffusa in tutto il mondo e ha sostituito Alpha essere la variante più diffusa. Un'altra variante Lambda (C.37) ha fatto scalpore quest'estate dopo che l'OMS ha notato la sua rapida diffusione nei paesi sudamericani, tra cui Perù, Ecuador, Argentina e Brasile. L'OMS ha riferito che "lambda è stata associata a tassi sostanziali di trasmissione comunitaria in più paesi, con una prevalenza crescente nel tempo in concomitanza con una maggiore incidenza di COVID-19" e che sarebbero state condotte ulteriori indagini sulla variante. Per limitare la diffusione delle varianti SARS-CoV-2, è necessaria la sorveglianza per indagare su come alcune varianti possono influire sulla trasmissibilità del virus, sulla gravità della malattia associata o sull'efficacia di vaccini, medicinali terapeutici e strumenti diagnostici

Prima identificazione della variante SARS-CoV-2 Lambda (C.37) nel sud del Brasile

Priscila Lamb Wink PhD, Fabiana Caroline Zempulski Volpato MSc, Francielle Liz Monteiro PhD, et.al

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.21259241>

Riassunto: il 15 giugno 2021, il lignaggio Lambda (C.37) di SARS-CoV-2 è stato considerato una variante di interesse (VOI) dall'Organizzazione mondiale della sanità. Questa linea ha un'alta prevalenza in alcuni paesi del Sud America, ma è stata descritta solo occasionalmente in Brasile. Qui descriviamo il primo rapporto della variante Lambda SARS-CoV-2 nel sud del Brasile. La sequenza descritta in questo documento presentava tutte le otto mutazioni del lignaggio che definiscono C.37 (gene ORF1a: Δ 3675-3677; gene Spike: Δ 246-252, G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G e T859N) oltre ad altre 19 mutazioni. Considerando che questo VOI è stato associato ad alti tassi di trasmissibilità, la possibile diffusione nella comunità del Brasile meridionale è motivo di preoccupazione.

Infettività e fuga immunitaria della nuova variante SARS-CoV-2 di interesse Lambda

Mónica L. Acevedo, Luis Alonso-Palomares, Andrés Bustamante, et.al

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259673>

*Contesto: il lignaggio C.37 di SARS-CoV-2 appena descritto è stato recentemente classificato come variante di interesse dall'OMS (variante Lambda) in base ai suoi alti tassi di circolazione nei paesi sudamericani e alla presenza di mutazioni critiche nella proteina spike. L'impatto di tali mutazioni sull'infettività e sulla fuga immunitaria dagli anticorpi neutralizzanti è completamente sconosciuto. **Metodi:** Abbiamo eseguito un test di neutralizzazione del virus pseudotipizzato e determinato l'impatto della variante Lambda sull'infettività e sulla fuga immunitaria utilizzando campioni di plasma di operatori sanitari (HCW) di due centri a Santiago, in Cile, che hanno ricevuto lo schema a due dosi del vaccino con virus inattivato CoronaVac. **isultati:** Abbiamo osservato un aumento dell'infettività mediata dalla proteina spike Lambda che era persino superiore a quella del D614G (lignaggio B) o delle varianti Alpha e Gamma. Rispetto al tipo Wild (lignaggio A), la neutralizzazione è stata ridotta di 3,05 volte per la variante Lambda mentre era di 2,33 volte per la variante Gamma e 2,03 volte per la variante Alpha. **Conclusioni:** I nostri risultati*

indicano che le mutazioni presenti nella proteina spike della variante Lambda di interesse conferiscono maggiore infettività e fuga immunitaria dagli anticorpi neutralizzanti suscitati da CoronaVac. Questi dati rafforzano l'idea che massicce campagne di vaccinazione nei paesi con alta circolazione di SARS-CoV-2 debbano essere accompagnate da una stretta sorveglianza genomica che consenta l'identificazione di nuovi isolati portatori di mutazioni di picco e studi immunologici volti a determinare l'impatto di queste mutazioni sulla fuga immunitaria e svolta dei vaccini.

La variante SARS-CoV-2 Lambda mostra una maggiore infettività e resistenza immunitaria

Izumi Kimura, Yusuke Kosugi, Jiaqi Wu e altri

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.454085>

Abstract: SARS-CoV-2 Lambda, una nuova variante di interesse, si sta ora diffondendo in alcuni paesi sudamericani; tuttavia, le sue caratteristiche virologiche e il tratto evolutivo rimangono sconosciuti. Qui riveliamo che la proteina spike della variante Lambda è più infettiva ed è attribuita alle mutazioni T76I e L452Q. La mutazione RSYLTPGD246-253N, un'esclusiva mutazione di delezione di 7 aminoacidi nel dominio N-terminale della proteina spike Lambda, è responsabile dell'evasione dagli anticorpi neutralizzanti. Poiché la variante Lambda si è diffusa prevalentemente in base alla crescente frequenza degli isolati che ospitano la mutazione RSYLTPGD246-253N, i nostri dati suggeriscono che l'inserimento della mutazione RSYLTPGD246-253N è strettamente associato alla massiccia diffusione dell'infezione della variante Lambda in Sud America.

La variante Lambda SARS-CoV-2 rimane suscettibile alla neutralizzazione da parte degli anticorpi provocati dal vaccino mRNA e del siero convalescente

Takuya Tada, Hao Zhou, Belinda M. Dcosta, et.al

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.450959>

Riassunto: La variante lambda SARS-CoV-2 (lignaggio C.37) è stata designata dall'Organizzazione mondiale della sanità come variante di interesse e attualmente sta aumentando in prevalenza in Sud America e in altri paesi. La proteina spike lambda contiene nuove mutazioni all'interno del dominio di legame del recettore (L452Q e F490S) che possono contribuire alla sua maggiore trasmissibilità e potrebbero causare suscettibilità alla reinfezione o una riduzione della protezione fornita dai vaccini attuali. In questo studio, è stata testata l'infettività e la suscettibilità dei virus con la proteina spike variante lambda alla neutralizzazione da parte dei sieri convalescenti e degli anticorpi suscitati dal vaccino. Il virus con la punta lambda aveva una maggiore infettività ed è stato neutralizzato da sieri convalescenti e anticorpi provocati dal vaccino con una diminuzione del titolo relativamente minore di 2,3-3,3 volte in media. Il virus è stato neutralizzato dal cocktail di anticorpi monoclonali terapeutici Regeneron senza perdita di titolo. I risultati suggeriscono che i vaccini attualmente in uso rimarranno protettivi contro la variante lambda e che la terapia con anticorpi monoclonali rimarrà efficace.

Sorveglianza delle varianti SARS-CoV-2 in Argentina: rilevamento di Alpha, Gamma, Lambda, Epsilon e Zeta in casi trasmessi localmente e importati

Torres Carolina, Mojsiejczuk Laura, Acuña Dolores, et.al

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260779>

Riassunto: La sorveglianza molecolare delle varianti SARS-CoV-2 è stata eseguita su un totale di 2.406 campioni dalla capitale e da nove province dell'Argentina, durante 30 settimane epidemiologiche (EW) che hanno coperto la fine della prima ondata e l'inizio della seconda ondata della pandemia di COVID-19 nel paese (da EW 44/2020 a EW 20/2021). La strategia di sorveglianza si è basata principalmente sul sequenziamento di Sanger di una regione codificante Spike che consente l'identificazione simultanea di mutazioni della firma associate a varianti circolanti in tutto il mondo. Inoltre, sono state ottenute sequenze intere del genoma SARS-CoV-2 da 456 campioni. Le principali varianti trovate erano Gamma, Lambda e Alpha e, in misura minore, Zeta ed Epsilon. Mentre Gamma dominava in diverse regioni del paese, sia Gamma che Lambda prevalevano nell'area più popolata, la regione metropolitana di Buenos Aires (MABA), pur mostrando una distribuzione eterogenea lungo questa regione. Questo protocollo di sorveglianza conveniente ha consentito una risposta rapida in uno scenario con accesso limitato alle risorse, ha aggiunto informazioni sull'espansione della variante Lambda in Sud America e ha contribuito all'attuazione di misure di sanità pubblica per controllare la diffusione della malattia in Argentina.

L'EMERGENZA DELLA VARIANTE LAMBDA SARS-COV-2 (C.37) IN SUD AMERICA

Pedro E. Romeroa, Alejandra Dávila-Barclay, Guillermo Salvatierra, et.al

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.26.21259487>

Riassunto: riportiamo l'emergere di un nuovo ceppo di SARS-CoV-2 in Sud America, denominato C.37. Presenta sette mutazioni non sinonime nel gene Spike ($\Delta 247-253$, G75V, T76I, L452Q, F490S, T859N) e una delezione nel gene ORF1a ($\Delta 3675-3677$) trovata anche nelle varianti di interesse (VOC) Alpha, Beta e Gamma. Inizialmente segnalato a Lima, in Perù, alla fine di dicembre 2020, rappresenta ora il 97% dei genomi pubblici peruviani nell'aprile 2021. Si sta espandendo in Cile e Argentina e vi sono prove di una trasmissione in avanti in Colombia, Ecuador, Messico, Stati Uniti, Germania e Israele. Il 15 giugno 2021, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha designato C.37 come Variante di interesse (VOI) Lambda.

Spostamento rapido della variante SARS-CoV-2 B.1.1.7 da B.1.617.2 e P.1 negli Stati Uniti

Alexandre Bolze, Elizabeth T. Cirulli, Shishi Luo, et.al

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.20.21259195>

Riassunto: la variante SARS-CoV-2 di preoccupazione B.1.617.2 ha sostituito B.1.1.7 come variante dominante in Inghilterra e in altri paesi. Questo studio mirava a determinare se B.1.617.2 stesse soppiantando B.1.1.7 anche negli Stati Uniti. Abbiamo analizzato i risultati dei test PCR e i risultati del sequenziamento virale dei campioni raccolti negli Stati Uniti e abbiamo mostrato che B.1.1.7 veniva rapidamente spostato e non è più responsabile della maggior parte dei nuovi casi. La percentuale di casi positivi SARS-CoV-2 che sono B.1.1.7 è scesa dal 70% nell'aprile 2021 al 42% in sole 6 settimane. La nostra analisi ha mostrato una rapida crescita delle varianti B.1.617.2 e P.1 come fattori principali di questo spostamento. Attualmente, il tasso di crescita di B.1.617,2 è stato superiore a P.1 negli Stati Uniti (0,61 vs. 0,22), il che è coerente con i rapporti di altri paesi. Infine, abbiamo mostrato che B.1.617.

Neutralizzazione ridotta di SARS-CoV-2 B.1.617 mediante vaccino e siero convalescente

Chang Liu, Helen M. Ginn, Wanwisa Dejnirattisai, Piyada Supasa, Beibei Wang, et.al

doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.020>

Riassunto: SARS-CoV-2 ha subito un cambiamento progressivo con varianti che conferiscono vantaggio diventando rapidamente linee dominanti, ad esempio B.1.617. Con un apparente aumento della trasmissibilità, la variante B.1.617.2 ha contribuito all'attuale ondata di infezioni che sta devastando il subcontinente indiano ed è stata designata una variante preoccupante nel Regno Unito. Qui studiamo la capacità degli anticorpi monoclonali, dei sieri convalescenti e dei vaccini di neutralizzare B.1.617.1 e B.1.617.2 e di integrarla con analisi strutturali dei complessi Fab/RBD e mappare lo spazio antigenico delle varianti attuali. La neutralizzazione di entrambi i virus è ridotta rispetto ai ceppi ancestrali correlati a Wuhan, ma non vi sono prove di una fuga di anticorpi diffusa come si è visto con B.1.351. Tuttavia, i sieri B.1.351 e P.1 hanno mostrato una riduzione nettamente maggiore nella neutralizzazione di B.1.617. 2 suggerendo che gli individui precedentemente infettati da queste varianti possono essere più suscettibili alla reinfezione da B.1.617.2. Questa osservazione fornisce nuove importanti informazioni per la politica di immunizzazione con futuri vaccini varianti in popolazioni non immuni.

La variante SARS-CoV-2 B.1.617 è resistente a Bamlanivimab ed elude gli anticorpi indotti dall'infezione e dalla vaccinazione

Markus Hoffmann, Heike Hofmann-Winkler, Nadine Krüger, et.al

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.442663>

Abstract: L'emergere di varianti SARS-CoV-2 minaccia gli sforzi per contenere la pandemia di COVID-19. Il numero di casi e decessi di COVID-19 in India è aumentato vertiginosamente nelle ultime settimane e si ritiene che una nuova variante di SARS-CoV-2, B.1.617, sia responsabile di molti di questi casi. La proteina spike di B.1.617 ospita due mutazioni nel dominio di legame del recettore, che interagisce con il recettore ACE2 e costituisce l'obiettivo principale degli anticorpi neutralizzanti. Pertanto, abbiamo analizzato se B.1.617 è più abile nell'entrare nelle cellule e/o eludere le risposte anticorpali. B.1.617 è entrato in due delle otto linee cellulari testate con un'efficienza leggermente aumentata ed è stato bloccato da inibitori dell'ingresso. Al contrario, B.1.617 era resistente a Bamlanivimab, un anticorpo utilizzato per il trattamento del COVID-19. Infine, B.1.617 ha eluso gli anticorpi indotti da infezione o vaccinazione, anche se con moderata efficienza. Nel complesso, il nostro studio rivela che l'evasione anticorpale di B.1.617 può contribuire alla rapida diffusione di questa variante.

Possibile legame tra una maggiore trasmissibilità delle varianti B.1.617 e B.1.1.7 di SARS-CoV-2 e una maggiore stabilità strutturale della sua proteina spike e l'affinità hACE2

Vipul Kumar1, Jasdeep Singh, Seyed E. Hasnain, Durai Sundar

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.29.441933>

Riassunto: L'epidemia della sindrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) nel dicembre 2019 ha causato una pandemia globale. Il rapido tasso di mutazione del virus ha causato situazioni allarmanti in tutto il mondo ed è stato attribuito alla falsa negatività nei test RT-PCR, che potrebbe anche portare all'inefficacia dei farmaci disponibili. Ha anche aumentato le possibilità di reinfezione e fuga immunitaria. Abbiamo eseguito simulazioni di dinamica molecolare di tre diversi complessi Spike-ACE2, vale a dire Wildtype (WT), variante B.1.1.7 (mutante N501Y Spike) e variante B.1.617 (mutante L452R, E484Q Spike) e confrontato la loro dinamica, energia di legame e interazioni molecolari. Il nostro risultato mostra che la mutazione ha causato l'aumento dell'energia di legame tra Spike e hACE2. Nel caso della variante B.1.617, le mutazioni in L452R e E484Q hanno aumentato la stabilità e le interazioni intra-catena nella proteina Spike, che possono modificare la capacità di interazione degli anticorpi umani contro questa variante Spike. Inoltre, abbiamo scoperto che la variante B.1.1.7 aveva una maggiore interazione dell'idrogeno con LYS353 di hACE2 e una maggiore affinità di legame rispetto a WT. L'attuale studio fornisce la base biofisica per comprendere il meccanismo molecolare e la logica alla base dell'aumento della trasmissività e dell'infettività dei mutanti rispetto al SARS-CoV-2 wild-type.

Neutralizzazione della variante in esame B.1.617 con sieri di vaccinati BBV152

Pragya D. Yadav, Gajanan N. Sapkal, Priya Abraham, MD

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.23.441101>

Abstract: Il drastico aumento del numero di casi nel Maharashtra, in India, ha creato motivo di preoccupazione per gli esperti di salute pubblica. Dodici isolati della linea VUI B.1.617 sono stati propagati in cellule VeroCCL81 e caratterizzati. I sieri convalescenti dei casi COVID-19 e dei destinatari di BBV152 (Covaxin) sono stati in grado di neutralizzare la VUI B.1.617.

Evoluzione convergente delle mutazioni spike SARS-CoV-2, L452R, E484Q e P681R, nella seconda ondata di COVID-19 nel Maharashtra, in India

Sarah Cherian, Varsha Potdar, Santosh Jadhav, et al.

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.440932>

Riassunto: Con l'espandersi della pandemia globale di sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), l'epidemiologia genomica e il sequenziamento dell'intero genoma vengono costantemente utilizzati per studiarne le trasmissioni e l'evoluzione. Sullo sfondo dell'emergere globale di "varianti di preoccupazione" (VOC) nel dicembre 2020 e di un'impennata in uno stato nella parte occidentale dell'India dal gennaio 2021, il sequenziamento dell'intero genoma e l'analisi delle mutazioni della proteina spike utilizzando approcci strutturali e di sequenza sono stati intrapresi per identificare possibili nuove varianti e valutare l'idoneità degli attuali ceppi circolanti. L'analisi filogenetica ha rivelato che il clade predominante in circolazione era un lignaggio distinto di nuova identificazione B.1.617 che possedeva mutazioni comuni della firma D111D, G142D, L452R, E484Q, D614G e P681R, nella proteina spike incluso all'interno del dominio di legame del recettore (RBD). Di questi, le mutazioni nelle posizioni dei residui 452, 484 e 681 sono state riportate in altri lignaggi circolanti a livello globale. L'analisi strutturale delle mutazioni RBD L452R ed E484Q insieme a P681R nel sito di scissione della furina, può eventualmente comportare un aumento del legame ACE2 e della velocità di scissione S1-S2, con conseguente migliore trasmissibilità. Le stesse due mutazioni RBD hanno indicato una diminuzione del legame con anticorpi monoclonali selezionati (mAb) e possono influenzare il loro potenziale di neutralizzazione. La convalida sperimentale è giustificata per l'accesso sia al legame ACE2 che all'efficacia degli mAb neutralizzanti comunemente provocati per i ceppi del lignaggio B.1.617.

Analisi bioinformatica delle varianti mutanti di SARS-CoV-2 RBD e approfondimenti sull'anticorpo e sul legame del recettore ACE2

Prashant Ranjan, Neha, Chandra Devi1 e Parimal Das

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.03.438113>

Riassunto: i vaccini COVID-19 prevalenti si basano sulla proteina spike del precedente ceppo SARS-CoV-2 emerso a Wuhan, in Cina. La natura in continua evoluzione di SARS-CoV-2, con conseguente comparsa di nuove varianti, aumenta il rischio di fughe immunitarie. È stato riportato che diverse varianti di RBD (dominio legante il recettore) influenzano considerevolmente l'efficacia del vaccino. Nel presente studio, abbiamo eseguito l'analisi strutturale in silico della proteina spike del doppio mutante (L452R e E484Q), una nuova variante di SARS-CoV-2 recentemente segnalata in India insieme alle varianti K417G e alle varianti RBD segnalate in precedenza e riscontrato cambiamenti strutturali in Regione RBD dopo il confronto con il tipo selvatico. Il confronto dell'affinità di legame del doppio mutante e della variante RBD riportata in precedenza per il recettore ACE2 (enzimi alterati dell'angiotensina 2) e l'anticorpo CR3022 con il ceppo selvatico ha rivelato l'affinità di legame più bassa del doppio mutante per CR3022 tra tutte le altre

varianti. Questi risultati suggeriscono che il doppio mutante appena emerso potrebbe ridurre significativamente l'impatto dell'attuale vaccino che minaccia l'efficacia protettiva dell'attuale terapia vaccinale.

Resistenza anticorpale delle varianti SARS-CoV-2 B.1.351 e B.1.1.7

Pengfei Wang, Manoj S. Nair, Lihong Liu e altri

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>

Abstract: La pandemia di COVID-19 ha devastato il mondo e il suo agente causale, SARS-CoV-2, continua a imperversare. Le prospettive di porre fine a questa pandemia si basano sullo sviluppo di interventi efficaci. Le terapie con anticorpi monoclonali (mAb) singoli e combinati hanno ricevuto l'autorizzazione all'uso di emergenza, con altre in cantiere. Inoltre, più costrutti di vaccini si sono dimostrati promettenti⁸, inclusi due con un'efficacia protettiva di circa il 95% contro COVID-19. Tuttavia, questi interventi sono stati diretti verso l'iniziale SARS-CoV-2 emerso nel 2019. La recente comparsa di nuove varianti SARS-CoV-2 B.1.1.7 nel Regno Unito e B.1.351 in Sud Africa è preoccupante a causa di la loro presunta facilità di trasmissione e le estese mutazioni nella proteina spike. Riportiamo ora che B.1.1.7 è refrattario alla neutralizzazione da parte della maggior parte degli mAb al dominio N-terminale (NTD) dello spike e relativamente resistente a pochi mAb al dominio di legame al recettore (RBD). Non è più resistente al plasma convalescente o ai sieri vaccinati. I risultati su B.1.351 sono più preoccupanti in quanto questa variante non è solo refrattaria alla neutralizzazione da parte della maggior parte dei mAb NTD, ma anche da più mAb individuali al motivo di legame del recettore su RBD, in gran parte a causa di una mutazione E484K. Inoltre, B.1.351 è nettamente più resistente alla neutralizzazione da parte del plasma convalescente (9,4 volte) e dei sieri vaccinati (10,3-12,4 volte). B.1.351 e varianti emergenti con mutazioni di picco simili presentano nuove sfide per la terapia con mAb e minacciano l'efficacia protettiva degli attuali vaccini. Non è più resistente al plasma convalescente o ai sieri vaccinati. I risultati su B.1.351 sono più preoccupanti in quanto questa variante non è solo refrattaria alla neutralizzazione da parte della maggior parte dei mAb NTD, ma anche da più mAb individuali al motivo di legame del recettore su RBD, in gran parte a causa di una mutazione E484K. Inoltre, B.1.351 è nettamente più resistente alla neutralizzazione da parte del plasma convalescente (9,4 volte) e dei sieri vaccinati (10,3-12,4 volte). B.1.351 e varianti emergenti con mutazioni di picco simili presentano nuove sfide per la terapia con mAb e minacciano l'efficacia protettiva degli attuali vaccini. Non è più resistente al plasma convalescente o ai sieri vaccinati. I risultati su B.1.351 sono più preoccupanti in quanto questa variante non è solo refrattaria alla neutralizzazione da parte della maggior parte dei mAb NTD, ma anche da più mAb individuali al motivo di legame del recettore su RBD, in gran parte a causa di una mutazione E484K. Inoltre, B.1.351 è nettamente più resistente alla neutralizzazione da parte del plasma convalescente (9,4 volte) e dei sieri vaccinati (10,3-12,4 volte). B.1.351 e varianti emergenti con mutazioni di picco simili presentano nuove sfide per la terapia con mAb e minacciano l'efficacia protettiva degli attuali vaccini. 351 è notevolmente più resistente alla neutralizzazione da parte del plasma convalescente (9,4 volte) e dei sieri vaccinati (10,3-12,4 volte). B.1.351 e varianti emergenti con mutazioni di picco simili presentano nuove sfide per la terapia con mAb e minacciano l'efficacia protettiva degli attuali vaccini. 351 è notevolmente più resistente alla neutralizzazione da parte del plasma convalescente (9,4 volte) e dei sieri vaccinati (10,3-12,4 volte). B.1.351 e varianti emergenti con mutazioni di picco simili presentano nuove sfide per la terapia con mAb e minacciano l'efficacia protettiva degli attuali vaccini.

SARS-CoV-2 501Y.V2 sfugge alla neutralizzazione del plasma donatore sudafricano COVID-19

Constantinos Kurt Wibmer, Frances Ayres, Tandile Hermanus e altri

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>

Riassunto: SARS-CoV-2 501Y.V2, un nuovo ceppo del coronavirus che causa COVID-19, contiene più mutazioni all'interno di due domini immunodominanti della proteina spike. Qui mostriamo che questo lignaggio esibisce una fuga completa da tre classi di anticorpi monoclonali terapeuticamente rilevanti. Inoltre 501Y.V2 mostra una fuga sostanziale o completa dagli anticorpi neutralizzanti nel plasma convalescente COVID-19. Questi dati evidenziano la prospettiva di una reinfezione con varianti antigenicamente distinte e possono prefigurare una ridotta efficacia degli attuali vaccini a base di spike.

Mappatura completa delle mutazioni nel dominio legante il recettore SARS-CoV-2 che influenzano il riconoscimento da parte degli anticorpi policlonali del siero umano

Allison J. Greaney, Andrea N. Loes, Katharine HD Crawford e altri

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>

Riassunto: L'evoluzione di SARS-CoV-2 potrebbe compromettere il riconoscimento del virus da parte dell'immunità mediata da anticorpi umani. Per facilitare la sorveglianza prospettica di tale evoluzione, mappiamo il modo in cui gli anticorpi del siero convalescente sono influenzati da tutte le mutazioni al dominio legante il recettore (RBD) dello spike, il principale obiettivo dell'attività di neutralizzazione del siero. Il legame degli anticorpi policlonali nel siero è influenzato dalle mutazioni in tre principali epitopi nel RBD, ma vi è una variazione sostanziale nell'impatto delle

mutazioni sia tra gli individui che all'interno dello stesso individuo nel tempo. Nonostante questa eterogeneità inter e intra-persona, le mutazioni che riducono maggiormente il legame anticorpale di solito si verificano in pochi siti nel motivo di legame del recettore dell'RBD. Il sito più importante è E484, dove la neutralizzazione da parte di alcuni sieri è ridotta >10 volte da diverse mutazioni, incluso uno in linee virali emergenti in Sud Africa e Brasile. In futuro, queste mappe di fuga del siero possono informare la sorveglianza dell'evoluzione di SARS-CoV-2.

Trasmissione del lignaggio SARS-CoV-2 B.1.1.7 in Inghilterra: approfondimenti dal collegamento di dati epidemiologici e genetici

Volz, Mishra*, Chand e altri

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>

Riassunto: Il lignaggio SARS-CoV-2 B.1.1.7, ora designato Variant of Concern 202012/01 (VOC) da Public Health England, è nato nel Regno Unito tra la fine dell'estate e l'inizio dell'autunno 2020. Esaminiamo le prove epidemiologiche per questo VOC avere un vantaggio di trasmissione da diversi punti di vista. In primo luogo, i dati sulla sequenza dell'intero genoma raccolti da test diagnostici basati sulla comunità forniscono un'indicazione della variazione della prevalenza di diverse varianti genetiche nel tempo. La modellazione filodinamica indica inoltre che la diversità genetica di questo lignaggio è cambiata in modo coerente con la crescita esponenziale. In secondo luogo, troviamo che i cambiamenti nella frequenza VOC dedotti dai dati genetici corrispondono strettamente ai cambiamenti dedotti dai fallimenti del bersaglio del gene S (SGTF) nei test diagnostici PCR basati sulla comunità. Terzo, esaminiamo le tendenze di crescita nei numeri dei casi SGTF e non SGTF a livello di area locale in tutta l'Inghilterra e mostriamo che il VOC ha una trasmissibilità maggiore rispetto ai lignaggi non VOC, anche se il VOC ha un periodo di latenza o un tempo di generazione diverso. I dati SGTF disponibili indicano uno spostamento nella composizione per età dei casi segnalati, con una quota maggiore di persone di età inferiore a 20 anni tra i VOC segnalati rispetto ai casi non VOC. In quarto luogo, valutiamo l'associazione della frequenza VOC con stime indipendenti del numero complessivo di riproduzione di SARS-CoV-2 nel tempo. Infine, adattiamo un modello semi-meccanico direttamente all'incidenza locale di casi VOC e non VOC per stimare i numeri di riproduzione nel tempo per ciascuno. C'è consenso tra tutte le analisi che il VOC ha un vantaggio sostanziale di trasmissione, con la differenza stimata nei numeri di riproduzione tra VOC e non VOC compresa tra 0,4 e 0,7 e il rapporto tra i numeri di riproduzione variabile tra 1,4 e 1,8. Notiamo che queste stime del vantaggio di trasmissione si applicano a un periodo in cui erano in atto alti livelli di distanziamento sociale in Inghilterra; l'estrapolazione ad altri contesti di trasmissione richiede quindi cautela.

Trasmissibilità e gravità stimate del nuovo SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in Inghilterra

Davies, Barnard, Jarvis e altri

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>

Riassunto: una nuova variante di SARS-CoV-2, VOC 202012/01, è emersa nel sud-est dell'Inghilterra nel novembre 2020 e sembra diffondersi rapidamente verso la fissazione. Abbiamo adattato un modello matematico a due ceppi della trasmissione SARS-CoV-2 ai ricoveri ospedalieri COVID-19 osservati, all'occupazione dei letti in ospedale e in terapia intensiva e ai decessi; Prevalenza e sieroprevalenza della PCR SARS-CoV-2; e la relativa frequenza di VOC 202012/01 nelle tre regioni NHS England più colpite (Sud-Est, Est dell'Inghilterra e Londra). Stimiamo che VOC 202012/01 sia il 56% più trasmissibile (intervallo di credibilità del 95% in tre regioni 50-74%) rispetto alle varianti preesistenti di SARS-CoV-2. Non siamo stati in grado di trovare prove chiare che VOC 202012/01 determini una maggiore o minore gravità della malattia rispetto alle varianti preesistenti. Tuttavia, è probabile che l'aumento della trasmissibilità porti a un forte aumento dell'incidenza, con ricoveri e decessi per COVID-19 che dovrebbero raggiungere livelli più elevati nel 2021 rispetto a quelli osservati nel 2020, anche se vengono mantenute le restrizioni graduali regionali attuate prima del 19 dicembre. Le nostre stime suggeriscono che è improbabile che misure di controllo di un rigore simile al blocco nazionale attuato in Inghilterra nel novembre 2020 riducano il numero effettivo di riproduzione R_t a meno di 1, a meno che non vengano chiuse anche le scuole primarie, secondarie e università. Prevediamo che è probabile che si verifichino grandi recidive del virus a seguito dell'allentamento delle misure di controllo. Potrebbe essere necessario accelerare notevolmente l'introduzione del vaccino per avere un impatto apprezzabile nella soppressione del carico di malattia risultante. con ricoveri e decessi per COVID-19 che dovrebbero raggiungere livelli più elevati nel 2021 rispetto a quelli osservati nel 2020, anche se vengono mantenute le restrizioni graduali regionali attuate prima del 19 dicembre. Le nostre stime suggeriscono che è improbabile che misure di controllo di un rigore simile al blocco nazionale attuato in Inghilterra nel novembre 2020 riducano il numero effettivo di riproduzione R_t a meno di 1, a meno che non vengano chiuse anche le scuole primarie, secondarie e università. Prevediamo che è probabile che si verifichino grandi recidive del virus a seguito dell'allentamento delle misure di controllo. Potrebbe essere necessario accelerare notevolmente l'introduzione del vaccino per avere un impatto apprezzabile nella soppressione del carico di malattia risultante. con ricoveri e decessi per COVID-19 che dovrebbero raggiungere livelli più elevati nel 2021 rispetto a quelli osservati nel

2020, anche se vengono mantenute le restrizioni graduali regionali attuate prima del 19 dicembre. Le nostre stime suggeriscono che è improbabile che misure di controllo di un rigore simile al blocco nazionale attuato in Inghilterra nel novembre 2020 riducano il numero effettivo di riproduzione R_t a meno di 1, a meno che non vengano chiuse anche le scuole primarie, secondarie e università. Prevediamo che è probabile che si verifichino grandi recidive del virus a seguito dell'allentamento delle misure di controllo. Potrebbe essere necessario accelerare notevolmente l'introduzione del vaccino per avere un impatto apprezzabile nella soppressione del carico di malattia risultante. anche se vengono mantenute le restrizioni graduali regionali attuate prima del 19 dicembre. Le nostre stime suggeriscono che è improbabile che misure di controllo di un rigore simile al blocco nazionale attuato in Inghilterra nel novembre 2020 riducano il numero effettivo di riproduzione R_t a meno di 1, a meno che non vengano chiuse anche le scuole primarie, secondarie e università. Prevediamo che è probabile che si verifichino grandi recidive del virus a seguito dell'allentamento delle misure di controllo. Potrebbe essere necessario accelerare notevolmente il lancio del vaccino per avere un impatto apprezzabile nella soppressione del carico di malattia risultante. Chiuse anche le scuole secondarie e le università. Prevediamo che è probabile che si verifichino grandi recidive del virus a seguito dell'allentamento delle misure di controllo. Potrebbe essere necessario accelerare notevolmente l'introduzione del vaccino per avere un impatto apprezzabile nella soppressione del carico di malattia risultante. Chiuse anche le scuole secondarie e le università. Prevediamo che è probabile che si verifichino grandi recidive del virus a seguito dell'allentamento delle misure di controllo. Potrebbe essere necessario accelerare notevolmente il lancio del vaccino per avere un impatto apprezzabile nel sopprimere il carico di malattia risultante.

Prima valutazione empirica dei ceppi mutanti N501Y di SARS-CoV-2 nel Regno Unito, da ottobre a novembre 2020

Leung, Shum, Leung e altri

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.20.20248581>

Abstract: Due nuovi lignaggi SARS-CoV-2 con la mutazione N501Y nel dominio di legame del recettore della proteina spike sono diventati rapidamente prevalenti nel Regno Unito. Abbiamo stimato che la precedente linea 501Y senza delezione di aminoacidi $\Delta 69/\Delta 70$ che circolava principalmente tra l'inizio di settembre e la metà di novembre era del 10% (6-13%) più trasmissibile della linea 501N e la linea 501Y attualmente dominante con delezione di aminoacidi $\Delta 69/\Delta 70$ in circolazione dalla fine di settembre era del 75% (70-80%) più trasmissibile rispetto al lignaggio 501N.

Panorama delle mutazioni di SARS-CoV-2 in Africa

Nassir, Musanabaganwa, Mwikarago

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.20.423630>

Riassunto: la malattia COVID-19 ha avuto un impatto relativamente meno grave in Africa. Per comprendere il ruolo delle mutazioni SARS CoV2 sulla malattia COVID-19 in Africa, abbiamo analizzato 282 sequenze nucleotidiche complete da isolati africani depositati nel database dei virus dell'NCBI. Le sequenze sono state allineate rispetto al prototipo della sequenza Wuhan (adesione GenBank: NC_045512.2) in BWA v. 0.7.17. I file SAM e BAM sono stati creati, ordinati e indicizzati in SAMtools v. 1.10 e contrassegnati come duplicati utilizzando Picard v. 2.23.4. Le varianti sono state chiamate con mpileup in BCFtools v. 1.11. I filogrammi sono stati creati utilizzando Mr. Bayes v 3.2.6. Sono stati identificati un totale di 2.349 profili di polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) in 294 siti. I cladi associati a malattia grave negli Stati Uniti, in Francia, in Italia e in Brasile hanno avuto basse frequenze in Africa (L84S=2,5%, L3606F=1,4%, L3606F/V378I/=0,35, G251V=2%). L'Africa subsahariana (SSA) rappresentava solo il 3% delle mutazioni P323L e il 4% delle mutazioni Q57H in Africa. Infezioni relativamente basse in SSA sono state attribuite alla bassa frequenza del clade D614G nei campioni precedenti (25% vs 67%). Un carico di malattia più elevato si è verificato nei paesi con frequenze D614G più elevate (Egitto=98%, Marocco=90%, Tunisia=52%, Sudafrica) con D614G come primo caso confermato. In Africa non sono state osservate mutazioni V367F, D364Y, V483A e G476S associate al legame efficiente del recettore ACE2 e alla malattia grave. Il 95% di tutte le mutazioni RdRp erano deaminazioni che portavano alla deplezione di CpG e alla possibile attenuazione della virulenza. Sono necessari ulteriori studi genomici e sperimentali per aumentare la nostra comprensione dell'evoluzione temporale del virus in Africa, chiarire i nostri risultati,

Nuovi importanti ceppi di SARS-CoV-2 emergono e si diffondono in Sudafrica durante il blocco

Tegally, Wilkinson, Lessells et al

doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.28.20221143v1>

Abstract: Nel marzo 2020 sono stati segnalati i primi casi di COVID-19 in Sudafrica. L'epidemia si è diffusa molto rapidamente nonostante un blocco precoce ed estremo e ha infettato oltre 600.000 persone, di gran lunga il numero più alto di infezioni in un paese africano. Per comprendere rapidamente la diffusione di SARS-CoV-2 in Sudafrica, abbiamo formato la Rete per la sorveglianza genomica in Sudafrica (NGS-SA). Qui, analizziamo 1.365 genomi interi di alta qualità e identifichiamo 16 nuovi lignaggi di SARS-CoV-2. La maggior parte di questi lignaggi unici ha mutazioni che non si trovano quasi in nessun'altra parte del mondo. Mostriamo anche che tre ceppi si sono diffusi ampiamente in Sudafrica e hanno contribuito a circa il 42% di tutte le infezioni nel paese. Ciò includeva il primo lignaggio C identificato di SARS-CoV-2, C.1, che ha 16 mutazioni rispetto alla sequenza originale di Wuhan. C.1 era il lignaggio geograficamente più diffuso in Sud Africa, causando infezioni in più province e in tutti gli undici distretti del KwaZulu-Natal (KZN), la provincia più campionata. È interessante notare che il primo lignaggio specifico sudafricano, B.1.106, identificato nell'aprile 2020, si è estinto dopo che le epidemie nosocomiali sono state controllate. I nostri risultati mostrano che la sorveglianza genomica può essere implementata su larga scala in Africa per identificare e controllare la diffusione di SARS-CoV-2.

Emersione e rapida diffusione di un nuovo ceppo di coronavirus 2 (SARS-CoV-2) correlato alla sindrome respiratoria acuta grave con mutazioni multiple in Sudafrica

Tegally, Wilkinson, Giovanetti et al

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>

Riepilogo: la continua trasmissione incontrollata del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) correlato alla sindrome respiratoria acuta grave in molte parti del mondo sta creando le condizioni per un'evoluzione significativa del virus. Qui, descriviamo un nuovo lignaggio SARS-CoV-2 (501Y.V2) caratterizzato da otto mutazioni che definiscono il lignaggio nella proteina spike, di cui tre in importanti residui nel dominio di legame al recettore (K417N, E484K e N501Y) che potrebbero avere significato funzionale. Questa stirpe è emersa in Sudafrica dopo la prima ondata epidemica in un'area metropolitana gravemente colpita, Nelson Mandela Bay, situata sulla costa della provincia del Capo orientale. Questo lignaggio si diffuse rapidamente, diventando in poche settimane il lignaggio dominante nelle province del Capo Orientale e del Capo Occidentale. Mentre il pieno significato delle mutazioni deve ancora essere determinato, i dati genomici,

Trasmissione precoce di SARS-CoV-2 in Sudafrica: un rapporto epidemiologico e filogenetico

Giandharia, Pillaya, Wilkinson e altri

Int J Infect Dis(2020) 11, 128

doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.128>

Abstract: Obiettivi: La rete per la sorveglianza genomica in Sudafrica (NGS-SA) è stata costituita per studiare l'introduzione e comprendere le dinamiche di trasmissione precoce dell'epidemia di SARS-CoV-2 in Sudafrica.

Design: questo articolo presenta i primi risultati di questo gruppo, che è uno studio epidemiologico molecolare dei primi 21 genomi SARS-CoV-2 campionati nella prima porta di ingresso - KwaZulu-Natal (KZN) - durante il primo mese del epidemico. Combinando questo con i calcoli del numero effettivo di riproduzione (R), mirava a far luce sui modelli di infezioni in Sud Africa. Risultati: due delle province più grandi, Gauteng e KZN, hanno registrato un tasso di crescita lento per il numero di casi rilevati, mentre l'epidemia si è diffusa più rapidamente nel Western Cape e nell'Eastern Cape. Le stime del potenziale di trasmissione hanno suggerito una diminuzione verso $R = 1$ dai primi casi e decessi, ma una successiva media stimata di R di 1,39 tra il 6 e il 18 maggio 2020. È stato inoltre dimostrato che la trasmissione precoce in KZN era associata a più introduzioni internazionali e dominato dai ceppi B1 e B. Sono state fornite anche prove di infezioni acquisite localmente in un ospedale di Durban entro il primo mese dell'epidemia. conclusione: la pandemia di COVID-19 in Sud Africa è stata molto eterogenea nella sua dimensione spaziale, con molte introduzioni distinte di SARS-CoV2 in KZN e prove di trasmissione nosocomiale, che hanno gonfiato la mortalità precoce in KZN. L'epidemia a livello locale era ancora in fase di sviluppo e NGS-SA mirava a chiarire le dinamiche in Sud Africa e ad elaborare le misure più efficaci man mano che l'epidemia si evolveva.

Breve rapporto: nuovo ceppo variante di SARS-CoV-2 identificato in viaggiatori provenienti dal Brasile

Istituto Nazionale di Malattie Infettive, GIAPPONE

Dettagli tecnici: l'isolato variante (ID GISAID: EPI_ISL_792680 a 792683) appartiene al lignaggio B.1.1.248 e presenta 12 mutazioni nella proteina spike, tra cui N501Y ed E484K. - N501Y è una mutazione trovata in ceppi varianti tra cui VOC-202012/01 e 501Y.V2, implicati nell'aumentare la trasmissibilità. - È stato riportato che l'E484K è una mutazione di fuga da un anticorpo monoclonale che neutralizza il SARS-CoV-2 (1,2). L'E484K è stato osservato in isolati varianti in fuga dal plasma convalescente (3) e con una diminuzione di 10 volte della capacità di neutralizzazione da parte del plasma convalescente (4) (entrambi in articoli prestampati), suggerendo un possibile cambiamento nell'antigenicità. - In Brasile, un isolato variante con E484K appartenente a B.1.1.248 è stato segnalato il 6 gennaio 2021 (5), ma non è identico al nuovo isolato variante identificato in Giappone.

Ricercatori scoprono una nuova variante del virus COVID-19 a Columbus, Ohio

L'Ohio State University Wexner Medical Center

Gli scienziati dell'Ohio State University Wexner Medical Center e del College of Medicine hanno scoperto una nuova variante di SARS-Cov-2, il virus che causa il COVID-19. La nuova variante porta una mutazione identica al ceppo del Regno Unito, ma probabilmente è nata in un ceppo virale già presente negli Stati Uniti. I ricercatori riportano anche l'evoluzione di un altro ceppo