

31.Ottobre

Le possibili cause della irresistibile ascesa della variante delta

L'ottanta per cento del successo è nel saper apparire.

Woody Allen

La **variante Delta** della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha superato le varianti precedentemente prevalenti ed è diventata un *ceppo dominante* in tutto il mondo. Ha rapidamente sostituito le varianti precedentemente dominanti, tra cui **Alpha**, che è di per sé circa il **60%** più trasmissibile rispetto al ceppo Wuhan-Hu-1. Sembra quindi che la variante delta abbia acquisito una maggiore capacità di propagarsi nelle cellule umane ottimizzando i meccanismi di fusione.

Sono state proposte diverse ipotesi per spiegare la sua maggiore trasmissibilità, comprese le mutazioni nel coinvolgimento del recettore che migliora l'RBD la sostituzione di P681R vicino al confine S1/S2 che porta a una scissione più efficiente della furina e cambiamenti nella sua RNA polimerasi aumentando la replicazione virale. (Vedi Badeker)

Non si può escludere anche la possibilità che mutazioni nel meccanismo di replicazione virale caratteristico di Delta (ad esempio, G671S in nsp12) possano aumentare la produzione di RNA genomico, ma l'assemblaggio virale in virioni maturi richiederebbe molti altri fattori per raggiungere il > 1.000 volte maggiore carica virale nei pazienti infetti.

Non è stato dimostrato alcun aumento significativo del *legame ACE2* né dal *trimero Delta S a lunghezza intera* né dal suo frammento RBD, né tantomeno una scissione più efficiente nel S rispetto a qualsiasi altra variante. In effetti, la *scissione del furina* è già molto efficiente in **G614, Alpha, Beta e Delta** e potrebbe non essere più un fattore limitante per tutte queste varianti.

Ad oggi sono state identificate due proprietà, finora riscontrate solo nella variante Delta, che potrebbero spiegare la sua spiccata trasmissibilità.

In primo luogo, quando la *proteina Delta S* è espressa sulla superficie cellulare a un livello di saturazione, quelle cellule si fondono in modo più efficiente con le cellule bersaglio che producono bassi livelli di ACE2 rispetto alle cellule di qualsiasi altra variante. Quando invece il livello di espressione ACE2 aumenta, le differenze tra le varianti diminuiscono.

In secondo luogo, gli pseudovirus contenenti il *costrutto Delta S* entrano nelle cellule che esprimono ACE2 più rapidamente rispetto ad altre varianti.

Questi dati suggeriscono che la *proteina Delta S* si è evoluta per ottimizzare la fase di fusione per entrare nelle cellule che esprimono bassi livelli del recettore. Questa ottimizzazione può spiegare perché la variante Delta può trasmettere dopo un'esposizione relativamente breve e infettare rapidamente molte più cellule ospiti, portando a un breve periodo di incubazione e ad una maggiore carica virale durante l'infezione.

RBD e NTD sono i due principali siti sul trimero S presi di mira dagli anticorpi neutralizzanti

Le diverse utilizzano "strategie diverse" per rimodellare il loro **NTD** ed eludere l'immunità dell'ospite. Un'implicazione notevole è che la funzione **NTD** non richiede elementi strutturali o sequenze specifiche poiché i loop di superficie, i filamenti nella struttura del nucleo e persino

alcuni glicani legati all'N possono essere riorganizzati in modi diversi senza compromettere l'infettività virale.

Al contrario, la struttura complessiva del **RBD** è rigorosamente preservata tra tutte le varianti e le mutazioni di superficie ricorrenti sembrano essere limitate a un numero di siti, coerentemente con il suo ruolo critico nel legame al recettore.

Questi dati sono preziosi in quanto la costruzione di un vaccino universale non dovrebbe mirare a **NTD** poiché la fuga dagli anticorpi **anti-NTD** sembra essere influente ai fini dell' aggressività virale Sars-cov-2.