

7. Dicembre

OMICRON: i dettagli di venti mutazioni “chiave”

Ogni dettaglio acquista valore quando niente ha più senso.

Frédéric Beigbeder

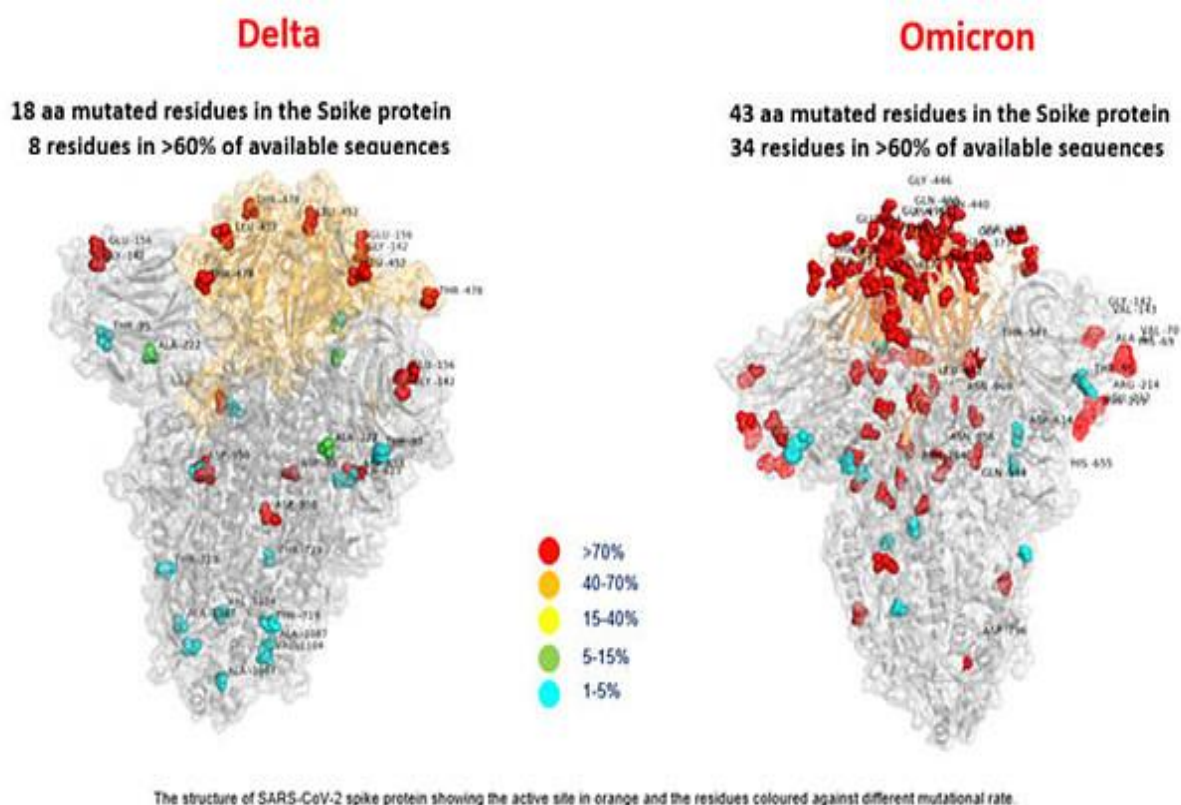
La verità di ogni storia è nei dettagli. A volte piccoli dettagli che risultano impercettibili decidono tutto! Non dovremmo mai trascurare i dettagli. Sono sempre pronti a raccontarci la verità. I dettagli fanno la perfezione e la perfezione non è un dettaglio.

Il 26 novembre 2021, l'OMS ha designato la variante B.1.1.529 una variante preoccupante, denominata **Omicron**. A partire dal 29 novembre, sono stati segnalati casi confermati di questo nuovo VOC in Sud Africa, Botswana e più di altri 12 paesi.

Perché Omicron sta causando preoccupazione?

Uno dei motivi per cui questa variante sta suscitando interesse e preoccupazione è dovuto al numero alla serie senza precedenti di mutazioni genetiche.

Si tratta di una variante altamente divergente **con 50 mutazioni di cui più di 30 a carico della proteina spike**. Inoltre, alcune mutazioni familiari identificate su omicron sono apparse anche su altri VOC, il che suscita preoccupazioni sul suo potenziale di fuga immunitaria e sulla sua maggiore trasmissibilità.



Un altro allarme è epidemiologico e la velocità di trasmissione di queste varianti. Secondo il risultato del test PCR, Omicron è responsabile di oltre il 90% delle infezioni nel Gauteng. L'analisi delle acque reflue a Pretoria per le tracce del virus Sars-Cov-2 - un indicatore delle dimensioni dell'epidemia - ha suggerito che le infezioni sono aumentate vicino ai livelli visti l'ultima volta durante l'ondata delta di sei mesi fa.

Le mutazioni chiave su Omicron:

- G339D

G339D è una **rara mutazione** del nucleo RBD presente nell'Omicron VOC.

Ha una frazione di fuga leggermente elevata (0,048) per sotrovimab nel test DMS del laboratorio Bloom.

- K417N

K417N/T sono mutazioni RBM del sito di legame ACE2 presenti nei VOC Beta (K417N), Gamma (K417T) e Omicron (K417N). K417N è stato riportato anche in due sottolineaggi della variante Delta (AY.1 e AY.2). **Entrambe le mutazioni riducono il legame di ACE2.** K417N conferisce una suscettibilità ridotta di oltre 100 volte a etesivimab e una suscettibilità ridotta di circa 30 volte a casirivimab, ma sembra mantenere la suscettibilità ai restanti mAb nello sviluppo clinico avanzato. K417N /T conservano la piena suscettibilità ai campioni di plasma di persone convalescenti.

- N440K

N440K è una mutazione RBD sempre più comune, che si trova nell'Omicron VOC e in molti altri lignaggi globali. Provoca una resistenza di alto livello a imdevimab e C135, due mAb che legano la regione centrale dell'RBD. Mantiene la suscettibilità al sotrovimab, un altro mAb che lega il nucleo. **Sulla base di dati limitati, non sembra ridurre la suscettibilità alla maggior parte dei campioni di plasma convalescenti.**

- G446S

G446V è una rara mutazione RBD nel sito di legame ACE2. In uno studio è stato riportato che si verificava nel 4,5% dei partecipanti allo studio REGN-COV2 (casirivimab+imdevimab) con una frazione allelica superiore al 15%. Provoca una resistenza di alto livello a imdevimab e C135. **Mantiene la suscettibilità al casirivimab ma non è stato testato contro la maggior parte degli altri mAb negli studi di fase III.** G446S è una rara mutazione presente nel Omicron VOC. È associato alla resistenza all'imdevimab nel test DMS del laboratorio Bloom.

- S477N

S477N è una mutazione comune dell'RBM che è aumentata gradualmente dall'inizio della pandemia ed è presente nell'Omicron VOC. **Aumenta la forza del legame ACE2.** Non è stato dimostrato che riduca la suscettibilità a nessuno degli mAb approvati dalla FDA EUA.

- T478K

T478K è una mutazione presente RBD nel Delta VOC in combinazione con L452R e nel Omicron VOC in combinazione con altre mutazioni multiple RBD. I suoi effetti sugli mAbs e sul plasma immunitario non sono stati ben studiati, sebbene sembri mantenere il legame invariato con ciascuno degli mAb approvati dall'EUA. T478I è una mutazione RBD non comune, che **ha dimostrato di essere suscettibile a ciascuno degli mAb approvati dall'EUA.**

- E484A

E484 è riconosciuto da un'alta percentuale di Abs policlonali che si sviluppano in persone infette da SARS-CoV-2. E484A è una rara mutazione presente nel Omicron VOC. È stato selezionato in vitro da diversi mAbs e in vivo da bamlanivimab e casirivimab/imdevimab. **Riduce notevolmente la suscettibilità a C121, C144 e diversi mAb aggiuntivi.**

- Q493K

Q493R/K sono **rare mutazioni RBD del sito di legame ACE2** selezionate in vitro da casirivimab, bamlanivimab e molti altri mAb. Sono associati a un ridotto legame a bamlanivimab, etesivimab e casirivimab e a una ridotta neutralizzazione da parte di più mAb provocati dal vaccino. Sono stati riportati anche in pazienti con infezioni prolungate. Q493R è presente nella Omicron VOC.

- Q498R

Q498H è una rara mutazione RBD che sembra aumentare il legame sia al recettore ACE2 umano che a quello murino. Q498R è presente in Omicron VOC.

- N501Y

N501Y è una mutazione RBM del sito di legame ACE2 presente nei VOC Alpha, Beta, Gamma e Omicron. N501Y aumenta il legame ACE2 e aumenta la replicazione del virus nelle cellule delle vie aeree superiori umane. N501Y non influenza il legame e la neutralizzazione della maggior parte degli mAb. **Il solo N501Y è raramente associato a una ridotta suscettibilità al plasma convalescente o al plasma di persone che ricevono i vaccini Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 o Novavax NVX-CoV2373.**

- 69-70

Le delezioni NTD alle posizioni 69/70 sono presenti nei VOC Alpha e Omicron e nell'Eta VOI. Sono associati a un aumento della replicazione dei virus. **Non riducono la suscettibilità agli mAb neutralizzanti o al plasma convalescente.** Questa delezione impedisce l'amplificazione di uno dei tre segmenti genomici in un test diagnostico di PCR comunemente usato, determinando un fenomeno denominato fallimento del bersaglio del gene S (SGTF). SGTF è stato utilizzato come proxy per la variante Alpha nelle regioni in cui questa variante co-circolava con altre varianti prive di questa delezione.

- P681H

P681H è prossimale al sito di scissione della furina S1/S2. È presente nei VOC Alpha e Omicron e Theta VOI e in un numero crescente di ceppi globali. P681R è presente anche nei VOC Delta e Kappa VOI e in A.23.1. **L'aumento della carica positiva associata a entrambe le mutazioni sembra influenzare il tropismo del virus aumentando la scissione S1/S2 nelle cellule epiteliali delle vie aeree umane.**

- 143-145

Le delezioni NTD tra le posizioni 141-146 si verificano nei VOC Alpha e Omicron e nell'Eta VOI. Sono associati alla resistenza a diversi mAb neutralizzanti che si legano a NTD, ma **non sembrano ridurre l'attività neutralizzante del plasma di persone convalescenti o vaccinate.**

- H655Y

H655Y si verifica nei VOC Gamma e Omicron e in molti altri lignaggi SARS-CoV-2. **Aumenta la scissione e la replicazione delle proteine spike in vitro.**

- N679K

Le mutazioni appena a monte della scissione della furina S1/S2, tra cui Q675H/R, Q677H/P, N679K e P681H/R, si sono verificate indipendentemente in molti lignaggi globali di SARS-CoV-2.

- G142D e T95I

G142D e T95I sono comuni mutazioni NTD presenti nei VOC Delta e Omicron. Inoltre, alcune rare mutazioni fondamentali RBD, tra S371L, S373P, S375F, G496S, Y505H, T547K, D796Y, sono stati identificati nel Omicron VOC e necessitano di ulteriori studi.

Il Diavolo è nei dettagli (Gustave Flaubert)