

18. Maggio

To be continued: i superdiffusori omicronici: "BA.4 & Ba.5" e BA.2.12.1

Le cose guariscono, le cose ricominciano, le cose tornano...

Stefano Benni

Ancora una volta, il Sudafrica è in prima linea nella mutevole pandemia di COVID-19. Epidemiologi e virologi stanno osservando da vicino i casi in cui i casi aumentano di nuovo, solo 5 mesi dopo che la variante **Omicron** ha causato un'impennata drammatica. Questa volta, i *driver* sono due nuove sottovarianti di **Omicron** denominate **BA.4 e BA.5**, che il **Network for Genomic Surveillance** in Sud Africa ha rilevato per la prima volta a gennaio.

Inizialmente i nuovi ceppi non hanno avuto un grande impatto, ma nelle ultime settimane il numero di casi in **Sud Africa** è balzato da circa 1000 al giorno il 17 aprile a quasi 10.000 il 7 maggio.

Intanto una terza sottovariante chiamata **BA.2.12.1** si sta diffondendo lungo la costa orientale degli **Stati Uniti**.

Non è ancora chiaro se le nuove *sottovarianti* causeranno un'altra ondata globale di COVID-19. Ma come le versioni precedenti di **Omicron**, hanno una notevole capacità di eludere l'immunità da vaccini, infezioni precedenti o entrambi: un *presagio inquietante* per il futuro della pandemia e una complicazione potenzialmente grave per gli sviluppatori di vaccini.

Nella maggior parte dei casi, la vaccinazione o un'infezione precoce sembrano ancora fornire protezione da malattie gravi e, ad oggi, non vi è alcuna indicazione che siano più pericolosi o più patogenici.

E' importante ricordare che i ricoveri in **Sud Africa**, , sono aumentati, poiché si parte da un livello molto basso di vaccinati , Il numero di pazienti nelle unità di terapia intensiva è tuttavia basso come lo è stato dall'inizio della pandemia, Il *trend* è simile all'ondata **Omicron BA.1**", quando i tassi di ospedalizzazione sono rimasti gestibili.

Tuttavia *questi nuovi superdiffusori* evidenziano la "capacità irrequieta" del virus di trovare sempre nuovi espedienti per aggirare il "muro immunitario" costruito negli ultimi 2 anni continuando a circolare ad alti livelli. Anche se le nuove varianti causano malattie relativamente poco gravi il numero dei positivi è sempre un numero sufficiente per originare nuovi focolai che potrebbero sopraffare i sistemi sanitari.

Inoltre è importante sottolineare che tutti e tre i nuovi ceppi condividono *mutazioni chiave* con il ceppo **BA.2 di Omicron**, che, come **BA.1**, è emerso nell'Africa meridionale nell'ottobre 2021.

Studi iniziali suggeriscono che le sottovarianti **BA.4 e BA.5** possono eludere l'immunità dei pazienti che sono stati infettati dal ceppo **BA.1**, che in Sud Africa ha causato un'onda molto più grande di BA.2. Ciò, forse, potrebbe essere in parte dovuto al fatto che l'immunità è diminuita da quando l'ondata BA.1 in Sud Africa ha raggiunto il picco a dicembre.

Le persone vaccinate e infette avevano una protezione leggermente più forte, hanno riferito de Oliveira e Sigal in un **preprint del 2 maggio (Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity)**

Tutte e tre le nuove varianti hanno mutazioni che alterano un **amminoacido chiave chiamato L452**, che può aiutare a spiegare la loro capacità di schivare l'immunità. **L452** fa parte del dominio di legame del recettore, la parte della proteina spike che si blocca sulle cellule, consentendo l'infezione. Questo dominio è anche un bersaglio chiave per gli anticorpi protettivi.

La **variante Delta**, che ha causato ondate devastanti in tutto il mondo nel 2021, aveva mutazioni anche in **L452**, quindi molti scienziati hanno osservato attentamente questo punto caldo, ed in particolare hanno evidenziato che i nuovi sottolineaggi di **Omicron** di **New York, Belgio, Francia e Sud Africa** avevano tutti cambiamenti in **L452**. La presenza di quattro diverse mutazioni nello stesso sito è inquietante.

Hanno immediatamente iniziato a produrre copie della proteina spike in base alle nuove sequenze per verificare in che modo anticorpi diversi potevano bloccare quelle proteine, impedendo loro di legarsi alle cellule.

Sono stati utilizzati sieri di *156 soggetti vaccinati e potenziati*, inclusi alcuni che si erano ripresi da BA.1 o da sindrome respiratoria acuta grave (SARS), la malattia del coronavirus che ha causato un'epidemia globale mortale quasi 2 decenni fa.

In accordo con i risultati, hanno scoperto che il sangue di pazienti che erano stati infettati da BA.1 aveva solo una debole capacità di neutralizzare **BA.4-BA.5**; lo stesso valeva per **BA.2.12.1**. Ancora meno efficaci sono stati i sieri di persone che erano state precedentemente infettate dalla SARS e poi vaccinate contro COVID-19, come riferito in un **preprint del 2 maggio (BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron BA.1 infection)**

Quest'ultima scoperta è stata sorprendente. Il lavoro precedente di **Linfa Wang**, ricercatrice sul coronavirus di pipistrello presso la *Duke-NUS Medical School di Singapore*, aveva mostrato che i pazienti che si erano ripresi dalla SARS e che erano stati poi vaccinati avevano una forte protezione contro le precedenti varianti di SARS-CoV-2 e persino alcuni virus animali correlati, una scoperta che sembrava contenere indizi per lo sviluppo di vaccini efficaci contro più coronavirus, compresi quelli che potrebbero innescare la prossima pandemia.

Ma le nuove mutazioni apparentemente hanno aiutato le **sottovarianti Omicron** a eludere quegli anticorpi precedentemente potenti. **Wang** osserva, tuttavia, che i soggetti nel nuovo studio sono stati tutti vaccinati con **CoronaVac**, un vaccino cinese a base di virus inattivato. I soggetti nel suo studio sono stati vaccinati con vaccini a RNA messaggero (mRNA), che potrebbero fornire una risposta più potente ai nuovi ceppi, dice.

Ma **Wang**, tuttavia, concorda sul fatto che **l'abilità di Omicron** per la fuga immunitaria è drammatica e in maniera provocatoria, sulla base del suo profilo immunologico, ritiene che dovrebbe essere rubricato come "**SARS-3**", un virus completamente differente

La rapida evoluzione di **Omicron** crea decisioni difficili per i responsabili dei vaccini e delle politiche sull'opportunità di passare a una nuova serie di vaccini o attenersi alle formulazioni attuali, che si basano sul virus emerso a Wuhan, in Cina, più di 2 anni fa.

Moderna ha testato due versioni del suo vaccino **mRNA**, contenenti il ceppo ancestrale e la variante Beta, che si è diffusa in Sud Africa per un po' nel 2021 ma ora è scomparsa, o la variante **Omicron BA.1**. La società non ha ancora riportato dati su come potrebbero proteggersi dalle nuove sottovarianti.

Pfizer, l'altro produttore di vaccini mRNA, ha testato l'efficacia di un richiamo e di un *vaccino primario a base di BA.1*. I risultati sono attesi entro fine giugno.

La **Food and Drug Administration** statunitense ha programmato una riunione per il 28 giugno per analizzare i dati disponibili e formulare raccomandazioni sui vaccini per l'autunno. [\(Save the date\)](#)

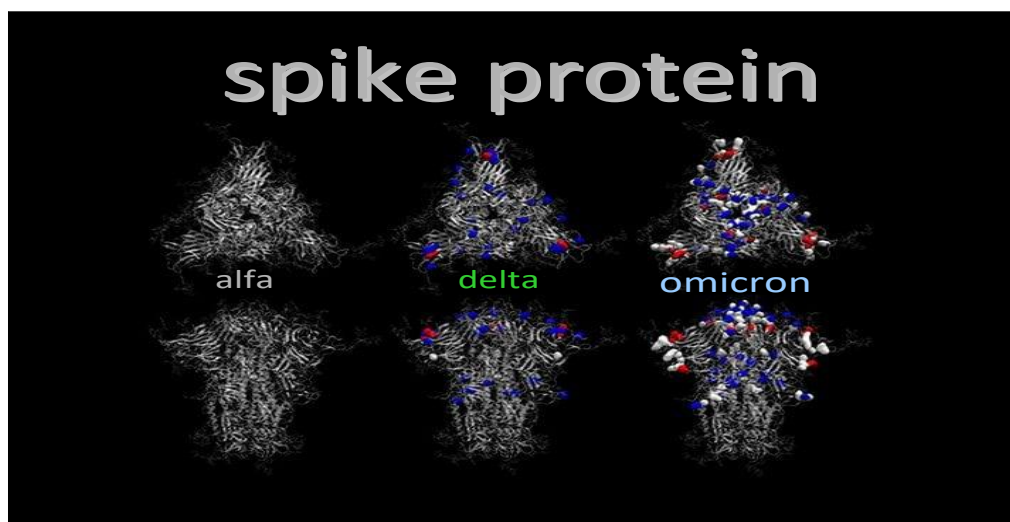
La protezione limitata che l'infezione da **BA.1** ha fornito contro le nuove sottovarianti negli studi di laboratorio ha già sollevato dubbi sull'utilità dei nuovi vaccini specifici per Omicron.

Wang afferma che il virus si sta evolvendo troppo rapidamente perché i vaccini specifici per ceppo possano tenere il passo; ritiene che un *cocktail di anticorpi monoclonali* mirati a diversi ceppi potrebbe essere il modo migliore per andare avanti..

Questo potrebbe prevenire le infezioni per diversi mesi in coloro che sono vulnerabili a malattie gravi, comprese le *persone immunocompromesse* che non rispondono ai vaccini. Proteggere questo gruppo è strategico perché molti ricercatori sospettano che emergano nuove varianti durante le infezioni a lungo termine nelle persone il cui sistema immunitario non riesce a eliminare il virus.

L'ostacolo principale, **dice Wang**, è il costo: una dose di anticorpi monoclonali è di circa **\$ 1000** per paziente, osserva, "ma se qualcuno potesse trovare un modo per abbassarlo a **\$ 50 o \$ 100**", l'approccio potrebbe essere più economico rispetto all'aggiornamento costante dei vaccini .

Kristian Andersen, dello *Scripps Research*, ritiene che *Anche se non sappiamo come saranno le varianti future, possiamo essere certi che continueranno a essere sempre più capaci di evasione immunitaria, portando probabilmente a una minore protezione non solo contro le infezioni, ma anche contro grave malattia. "Dobbiamo concentrarci sull'ampliamento della nostra immunità", Non è affatto chiaro quale tipo di vaccino potrebbe richiedere tale immunità ampliata, ma dobbiamo andare avanti. Lasciare semplicemente che il virus faccia ciò che fanno i virus, che continuano a infettarci, e probabilmente più volte all'anno, semplicemente non è un'opzione nel mio playbook"*.



A chi legge

I dati relativi a **Linfa Wang** e le osservazioni di **Kristian Andersen** sono ricavate dal report di **Gretchen Vogel** per la rivista *Science* Vol 376, Issue 6594.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 18 Maggio 2021

I candidati per un vaccino anti-covid intranasale: Orf6

Una delle caratteristiche di questa epidemia è la presenza di molti pazienti asintomatici, dato che correla con una significativa diffusione virale durante il periodo di incubazione. Ad esempio nello studio di Gu Kim dell' University of Ulsan College of Medicine, Seoul, strutturato per definire in pazienti con COVID-19 "lieve" la prevalenza di casi asintomatici e le caratteristiche dei sintomi prevalenti, dei 213 individui con COVID-19 testati, 41 (19,2%) erano asintomatici fino al ricovero. Tra i restanti pazienti con COVID-19 lieve, il sintomo più comune era la tosse (40,1%; 69/172), seguita da iposmia (39,5%; 68/172) ed espettorato (39,5%; 68/172). In particolare dei 68 individui con iposmia, 61 (90%) presentavano sintomi di accompagnamento come ipogeusia, congestione nasale o rinorrea. La febbre (> 37,5 ° C) è stata osservata solo in 20 individui. (kim G. 2020)

Per questi pazienti si ipotizzava che la soppressione immunitaria precoce mediata da virus fosse una delle caratteristiche precipue dell'infezione da SARS-CoV-2 e che potesse contribuire,almeno in parte, alla patogenesi virale. Questa si sarebbe realizzata attraverso un blocco della produzione primaria di alcune classi di interferoni che funzionanti in modalità autocrina o paracrina, attivavano così lo stato antivirale rispettivamente nelle cellule infette.

Uno studio dello State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, dell'università di Hong Kong, ha identificato tra le 27 proteine virali, SARS-CoV-2 in orf6 quella che ha dimostrato la più forte soppressione sia della produzione di interferone primario e nella conseguente segnalazione dell'interferone collegata (Yuen CK, 2020).

Da questo studio emerge che...

(per continuare vai al testo integrale)