

3. Gennaio

alfa ,beta delta , omicron

*Tutte le cose sono state già dette;
poiché nessuno ascolta, occorre sempre ricominciare.*
André Gide

Caro lettore di Baedeker

Le previsioni sull'imminente fine della pandemia da parte dell'Organizzazione mondiale della sanità dovrebbero essere interpretate con cautela.

Le prove attuali indicano che l'efficacia di una quarta dose di vaccini mRNA classici (BT162b2 o mRNA-1273) è bassa e di breve durata nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 nella sua variante predominante (Omicron).

Tuttavia, la sua efficacia è elevata contro gravi infezioni sintomatiche, ospedalizzazione e morte. I nuovi vaccini introdotti sono bivalenti e attivi contro le varianti Omicron.

I potenziali nuovi vaccini che verranno introdotti nel prossimo anno includono un vaccino basato su una proteina ricombinante che emula il dominio di legame del recettore della proteina Spike in fase di sviluppo da parte della società spagnola Hipra, nonché vaccini per somministrazione nasale o orale.

Le informazioni disponibili suggeriscono che i vaccini contro il COVID-19 possono essere somministrati in associazione alla vaccinazione antinfluenzale senza particolari complicazioni.

Sono allo studio nuovi farmaci contro il COVID-19, sia antivirali che antinfiammatori, ma questo non sembra essere il caso degli anticorpi monoclonali.

L'indicazione di utilizzare le mascherine in alcune circostanze sarà mantenuta il prossimo anno in vista dell'accumulo di dati scientifici sulla loro efficacia.

Infine, la lunga sindrome COVID o Post-COVID può continuare a colpire una percentuale molto elevata di pazienti che hanno avuto la malattia, richiedendo risorse diagnostiche e terapeutiche combinate. ma anche questo non sembra essere il caso degli anticorpi monoclonali.

Questo report è una panoramica sulla variante emergente di Omicron (i suoi lignaggi e le varianti ibride/ricombinanti) compresa la possibile origine, le mutazioni e il meccanismo molecolare alla base dei cambiamenti fenotipici e dell'evasione immunitaria. Discute inoltre degli impatti dell'immunoterapia, dell'efficacia del vaccino, della trasmissibilità, della gravità della malattia e della mortalità. Inoltre, evidenziamo le strategie per contrastare e arrestare la diffusione di queste varianti nel bel mezzo della pandemia di COVID-19 in corso

1 . introduzione

La pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), causata dalla nuova sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha provocato oltre **617 milioni di casi e oltre 6,5 milioni di morti** a livello globale a partire dal 9 ottobre 2022 con significativi sintomi persistenti . L'ondata in corso insieme alle ondate precedenti ha posto notevoli preoccupazioni per la salute e minacce socio-economiche per il mondo, lo scenario peggiore mai registrato dopo la pandemia di influenza spagnola del 1918

COVID-19 ricorda da vicino i casi precedenti della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) (2002) e della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) (2012); tuttavia, SARS-CoV-2 ha ottenuto una maggiore trasmissibilità e una maggiore gravità della malattia, colpendo più organi insieme a

ulteriori minacce per la salute pubblica imposte da varie nuove varianti e mutanti di SARS-CoV-2 in via di sviluppo

Maschere per il viso, igiene delle mani, servizi igienico-sanitari adeguati, tracciamento dei contatti, blocchi con diagnosi di conferma rapida e rafforzamento delle strutture mediche **hanno contribuito a limitare in una certa misura la rapida diffusione della SARS-CoV-2**. Tuttavia, il virus non può ancora essere controllato nonostante sia in corso una campagna di vaccinazione attiva in tutto il mondo per fornire protezione e sviluppare l'immunità di gregge per prevenire la diffusione dell'infezione. Ciò è dovuto principalmente all'emergere di nuove varianti e mutanti di SARS-CoV-2 che di volta in volta risultano ondate multiple, oltre a presentare l'attuale enorme afflusso di casi COVID-19 come la quarta ondata che è dovuta principalmente alla variante Omicron recentemente emergente. Diversi farmaci e terapie antivirali sono stati proposti per l'uso in contesti di emergenza per migliorare la clinica di COVID-19 e ridurre la mortalità. Tuttavia, si attende ancora una scelta effettiva di farmaci e medicinali e, a tal fine, sono in corso varie ricerche e sperimentazioni cliniche per trovare una soluzione a questo virus pandemico che sta minacciando la vita di milioni di persone in tutto il mondo

La vaccinazione contro diversi agenti patogeni ha salvato la vita di milioni di persone negli ultimi decenni e secoli. Gli elevati sforzi di ricerca hanno spianato la strada allo sviluppo di vaccini COVID-19 attualmente disponibili, sebbene con efficacia e potenza diverse per fornire livelli di protezione del 65-95% nelle persone vaccinate per contrastare COVID-19, mentre molti altri vaccini sono in fase di sviluppo e in studi clinici

La massiccia campagna di vaccinazione a livello globale è una delle migliori opzioni nell'attuale scenario della pandemia in corso per ottenere l'immunità di gregge contro l'infezione da SARS-CoV-2. Gli ostacoli per raggiungere l'immunità di gregge devono essere affrontati in modo appropriato, anche affrontando le varianti emergenti di SARS-CoV-2 come Omicron che causa l'infezione da vaccino nei soggetti vaccinati e guariti da COVID-19

2 . Varianti emergenti di SARS-CoV-2

Le varianti e i mutanti emergenti di SARS-CoV-2 devono alla loro evoluzione e adattamento nell'ospite, fattori ambientali, mutazioni genomiche che comportano inserzioni o delezioni geniche, modifiche di aminoacidi ed eventi di ricombinazione a livello genomico del virus. Alcune di queste varianti hanno la capacità di diffondersi rapidamente in molti paesi in tutto il mondo portando all'emergere di ondate multiple di pandemia di COVID-19

A seconda dell'entità delle variazioni genomiche e dell'adattamento, queste potrebbero causare una gravità della malattia più grave e una mortalità più elevata a causa della maggiore virulenza. Inoltre, questi potrebbero anche limitare l'efficacia dei vaccini e delle immunoterapie COVID-19 attualmente accessibili. Come risultato, potrebbero verificarsi infezioni rivoluzionarie da SARS-CoV-2 sia nei pazienti vaccinati che in quelli guariti, reinfezione e impedimento dell'immunità protettiva del gregge.

Le varianti emergenti di SARS-CoV-2 sono classificate in quattro categorie: varianti preoccupanti (VOC), varianti di interesse (VOI), varianti in fase di monitoraggio (VBM) e varianti ad alta conseguenza (VOHC). Questa classificazione si basa sulla loro trasmissibilità, virulenza e capacità di causare malattie gravi. Di conseguenza, queste categorie potrebbero anche avere un impatto sulla diagnostica e sull'efficacia dei vaccini e delle immunoterapie .

Le nuove varianti di SARS-CoV-2 hanno mostrato la loro maggiore visibilità durante la seconda e la terza ondata della pandemia, dando origine a un rapido aumento dei casi di COVID-19 in molti paesi. La classificazione delle varianti SARS-CoV-2 sta cambiando nel tempo. In precedenza, i COV SARS-CoV-2 includono Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron

(B.1.1.529) ; VOI include Lambda (C.37) e Mu (B.1.621); e VBM inclusi AZ.5, C.1.2, B.1.617.1*, B.1.526*, B.1.525* e B.1.630, B.1.640 . A partire dal 9 ottobre 2022, l'unico VOC è Omicron

3 . Origine della variante di Omicron e dei suoi lignaggi: possibili teorie

Omicron è stato il quinto COV di SARS-CoV-2 ed è l'unico COV. Questa variante ha recentemente posto elevate minacce globali per la salute pubblica, la più mutata, altamente trasmissibile ed è relativamente resistente agli immunoterapici o ai vaccini prevalenti .

L'emergenza della variante Omicron (B.1.1.529) di SARS-CoV-2 è stata segnalata all'OMS nel novembre 2021 e definita Omicron dall'OMS . Oltre a B.1.1.529, ci sono altri lignaggi della variante Omicron: lignaggi BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5 Omicron è stato inizialmente rilevato in campioni raccolti dal Botswana e da diverse aree del Sud Africa, in particolare nella provincia di Gauteng, rispettivamente all'inizio e alla metà di novembre 2021 .

È stato ipotizzato che **l'emergere della variante Omicron** nell'Europa occidentale sia avvenuta prima del suo primo rapporto da parte di scienziati sudafricani . Negli Stati Uniti, l'Omicron è stato confermato in California il 1° dicembre 2021 . Ben presto è diventata una preoccupazione globale poiché quasi 150 paesi, tra cui Stati Uniti, Regno Unito, Australia, Francia, Germania, Danimarca, Giappone, Paesi Bassi, India e altri paesi, stanno affrontando un'ondata di casi Omicron

Poche teorie sono state ipotizzate per quanto riguarda l'origine e l'evoluzione della variante Omicron . È stato suggerito che la rapida diffusione della variante Omicron tra i sudafricani sia dovuta all'elevata presenza di popolazioni immunodeficienti della nazione . Le persone immunodeficienti, comprese quelle con HIV/AIDS, potrebbero soffrire di un'infezione prolungata non letale da COVID-19 e quindi probabilmente fungere da ospite adatto con COVID-19 persistente. Ciò è in linea con l'idea che l'aumento di una nuova variante SARS-CoV-2 con firme multimutazionali possa verificarsi in pazienti con COVID-19 persistente .

Tuttavia, sebbene ciò sia plausibile, il ruolo dei pazienti immunodeficienti nell'emergenza della variante Omicron rimane difficile da concludere a causa della mancanza di prove sperimentali e cliniche. Inoltre, la variante Omicron potrebbe essersi evoluta in aree con sistemi sanitari scadenti e un basso tasso di vaccinazione . **I paesi africani con una bassa copertura vaccinale COVID-19** possono essere un ambiente favorevole per l'emergere della variante Omicron

Anche l'evoluzione inter-specie è stata suggerita come possibile meccanismo dell'emergenza della variante Omicron. L'evento di spillover SARS-CoV-2 sugli animali potrebbe aver dato origine all'origine di Omicron.

Una delle teorie a sostegno di questo fatto è l'infezione (epizootica) contratta dagli animali dall'uomo dove c'è la reintroduzione del virus nell'uomo dopo la sua mutazione sotto diverse pressioni immunitarie . Il virus potrebbe essere passato dall'uomo ai topi, raccogliere mutazioni che facilitano l'infezione dei topi, successivamente la reinfezione si è verificata in un ospite umano, suggerendo un'evoluzione inter-specie (umano-topo-umano) come analizzato con la presenza di siti di mutazione adattati al topo e adattamento al topo

Poiché Omicron non è un discendente diretto della variante Delta o di varianti precedenti e presenta differenze genomiche con SARS-CoV-2, potrebbe essersi discostato nelle fasi iniziali da altri ceppi .

I metodi metrici e ultrametrici hanno rivelato che la variante Omicron è distante da altre varianti SARS-CoV-2 e ha formato un **clade monofiletico** separato. Nonostante siano stati eseguiti

molteplici sequenziamenti, i ricercatori hanno perso le mutazioni che hanno portato alla comparsa di Omicron.

Recentemente è stata proposta anche la possibilità del **meccanismo di ricombinazione** come origine della variante Omicron. *Uno studio ha riportato che la variante Omicron potrebbe derivare dalla ricombinazione del lignaggio B.35 (SARS-CoV-2/human/IRN/Ir-3/2019) e del ceppo genitore SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 /umano/USA/COR-21-434196/2021).*

Un altro punto di vista è che potrebbe essersi evoluto da un paziente affetto cronicamente da COVID-19

4 . Mutazioni genetiche della variante Omicron

L'analisi del sequenziamento ha rivelato che la variante Omicron ospita un gran numero di mutazioni, circa 50 mutazioni, rispetto al SARS-CoV-2 originariamente isolato da Wuhan, in cui molte di esse sono rare o nuove . Più della metà delle mutazioni sono state trovate nella sequenza che codifica per la proteina S un bersaglio antigenico primario degli anticorpi prodotti dalle cellule immunitarie B adattative durante l'infezione o in risposta alla vaccinazione. Di tutte le mutazioni nella proteina S, 15 sono in RBD, esprimendo la preoccupazione che gli anticorpi dell'ospite potrebbero non funzionare in modo efficiente per rilevare e legare la proteina S di questa nuova variante, portando così all'incapacità dell'ospite di montare risposte immunitarie adeguate.

La delezione nella proteina S di ($\Delta 69-70$) nella variante Omicron viene esplorata come marker diagnostico poiché il test PCR TaqPath risulta negativo per il gene S in Omicron e positivo in altre varianti SARS-CoV-2 . Sono state osservate mutazioni anche nelle regioni genomiche che codificano ORF1ab (nsp3-6, nsp12 e nsp14), proteina dell'involucro, proteina di membrana e proteina nucleocapside della variante Omicron.

La mutazione di Q498R, S477N e N501Y in Omicron è associata a un aumento del legame del recettore ACE2 e migliora i tassi di infezione virale nelle cellule ospiti .

La mutazione K417N può aumentare moderatamente l'attività del promotore RBD e la resistenza agli mAbs neutralizzanti

È stata condotta un'indagine per determinare **la forza del legame di Omicron con il recettore ACE2** e si è scoperto che il legame tra ACE2 e RBD di Omicron è 2,5 volte più forte rispetto al prototipo SARS-CoV-2 . È interessante notare che esiste la soppressione dell'Omicron da parte degli anticorpi che prendono di mira l'ACE2 .

Le sostituzioni di Ser446, Arg417, Arg493 e Arg498 nella variante RBD di Omicron sono responsabili delle interazioni con ACE2 e questo riduce le interazioni con le regioni determinanti la complementarità (CDR) (1-3) negli anticorpi monoclonali .

La fusogenicità di Omicron è inferiore rispetto a Delta, rendendo Omicron meno patogeno di Delta a causa del riarrangiamento (geometrico) della posizione della scissione S1-S2 . Omicron adotta un percorso di ingresso dipendente dalla catepsina (sensibile a E64d) a differenza della variante Delta che utilizza un percorso di ingresso dipendente da proteasi simile a TMPRSS (sensibile a Camostat), quindi differenza nel tropismo tissutale e probabilmente obiettivi di trattamento . La ridotta fusogenicità può contribuire alla sua debolezza La proteina Omicron S ha un moderato effetto proinfiammatorio

5 . Impatti sulle risposte immunitarie e sugli immunoterapici

Le mutazioni, inclusi nuovi inserimenti e delezioni, possono ridurre l'efficacia del vaccino e la neutralizzazione degli anticorpi contro Omicron poiché gli anticorpi possono mancare di specificità per la proteina S mutata o potrebbero non essere in grado di riconoscere la conformazione mutata

Omicron ha diverse mutazioni in (o vicino) RBD, NTD, RBM, domini S2 e sito di scissione della furina, che possono influenzare il legame dell'anticorpo e il legame ACE2. Più specificamente, sul RBD di Omicron, ci sono circa 15 mutazioni. In particolare, le mutazioni RBD sono responsabili del miglioramento del legame virale al recettore ACE2. Come risultato di tali mutazioni, gli anticorpi derivanti dalla precedente infezione o vaccinazione potrebbero non essere in grado di legarsi alla variante Omicron

È importante sottolineare che sono stati osservati numerosi cambiamenti intorno al sito di scissione della furina che circonda l'RBD nel punto estremo della proteina S. Il gran numero di mutazioni è il motivo principale per cui la variante Omicron è più infettiva e mostra resistenza ai vaccini rispetto ad altri COV. Inoltre, l'Omicron interagisce in modo meno efficiente con la neutralizzazione di mAb convalescenti

Uno studio sugli animali ha confrontato l'efficacia dei vaccini mRNA sintetizzati dal ceppo wild-type e dalla variante specifica (BA.1 e BA.2) in una nanoparticella lipidica (LNP). I risultati hanno dimostrato che gli animali inoculati con i vaccini variante-specifici (BA.1 LNP-mRNA) hanno mostrato un aumento di 2 volte della concentrazione di nAbs rispetto a quegli animali che hanno ricevuto un vaccino WT. Inoltre, sia i booster eterologhi che quelli omologhi con il vaccino WT sono stati responsabili di una significativa diminuzione degli nAb contro le varianti BA.1 e BA.2. Tuttavia, una dose di richiamo con il vaccino specifico per la variante è stata responsabile di un aumento di 3 volte degli nAb rispetto alle varianti più recenti. Questo studio conferma l'urgente necessità di migliorare i vaccini disponibili per mitigare le varianti attuali e future di SARS-CoV-2.

6 . Sull' efficacia del vaccino COVID-19

La reinfezione da SARS-CoV-2 è comune. L'Istituto nazionale per le malattie trasmissibili (NICD) in Sud Africa ha pubblicato un primo rapporto che suggeriva la possibilità che la variante Omicron reinfezisse persone che erano state precedentemente contratte da COVID-19 o addirittura avevano ricevuto vaccini COVID-19. Ciò ha sollevato la preoccupazione che la memoria immunologica umana potrebbe non funzionare correttamente contro la variante Omicron. Ciò ha un impatto significativo sull'attuale sforzo mondiale per fornire protezione da COVID-19 attraverso la vaccinazione. Sono urgentemente necessari studi per esaminare se la variante Omicron possa eludere il sistema immunitario innato e adattivo dell'ospite. Uno studio precedente che utilizzava una variante SARS-CoV-2 ingegnerizzata con firme polimutazionali simili sulla sua proteina S alla variante Omicron ha dimostrato un fenotipo virale resistente agli anticorpi neutralizzanti. Mentre si sta studiando la protezione antivirale degli anticorpi neutralizzanti contro questa variante appena identificata, resta da esplorare il ruolo protettivo delle cellule immunitarie innate e delle cellule T adattive. Un altro dato di uno studio è indicativo del fatto che la risposta immunitaria mediata dalle cellule T nelle persone precedentemente infettate e molto probabilmente nelle persone che ricevono vaccini dovrebbe essere efficace contro la variante Omicron

Lo studio iniziale ha rivelato bassi livelli di anticorpi neutralizzanti contro l'Omicron in persone convalescenti o completamente vaccinate. È stato segnalato solo circa il 20% di protezione da una precedente infezione, circa il 70% di protezione dall'ospedalizzazione dopo due dosi di vaccino COVID-19 e il 90% dopo tre dosi, indicando l'aumento della protezione dovuto alle iniezioni del

vaccino di richiamo che potrebbe essere dovuto al ripristino e aumentando i livelli di anticorpi neutralizzanti . Ciò potrebbe essere il risultato dell'aumento dell'ampiezza dell'immunità umorale e della reattività crociata alle varianti.

Omicron è altamente contagioso e dà origine a infezioni da vaccinazione; tuttavia, l'attuale potenziatore dell'mRNA è ancora protettivo contro i gravi esiti correlati a COVID-19 . La dose di richiamo del vaccino COVID-19 può migliorare significativamente la protezione contro la variante Omicron . La risposta neutralizzante contro Omicron viene generata somministrando una dose di richiamo del vaccino BNT162b2, ma i titoli sono risultati essere molto inferiori a quelli contro Delta. Ciò indica che questa variante sfugge a una misura maggiore degli anticorpi suscitati dalla vaccinazione così come gli anticorpi monoclonali (mAbs) somministrati terapeutamente. Ma gli anticorpi generati da una dose di richiamo del vaccino possono neutralizzare la variante Omicron

Un altro studio ha persino scoperto che c'è un aumento significativo dell'attività di neutralizzazione del siero contro la variante mediante un'immunizzazione di richiamo con vaccino a mRNA sia in individui convalescenti che in individui vaccinati . Il loro studio rivela che c'è un miglioramento critico nella risposta umorale/anticorpo-mediata contro il virus mediante l'immunizzazione di richiamo.

Ci sono rapporti che seguono l'immunizzazione (serie primaria) con dosi doppie (primarie) di BNT162b2 o mRNA-1273 o dose singola (primaria) di Ad26. COV2, è stata osservata una riduzione dell'immunità indotta da questi vaccini. Pertanto, un'altra dose di vaccino è raccomandata in aggiunta negli individui immunocompromessi (da moderati a gravi). Una dose di vaccino di richiamo è raccomandata anche per le persone di età pari o superiore a 12 anni

La precedente immunità indotta da infezione da SARS-CoV-2 non offre alcuna protezione contro Omicron; tuttavia, le persone precedentemente infette da COVID-19 e guarite con almeno una dose di vaccino a mRNA possono essere protette da Omicron . È anche interessante notare che l'attività cross-neutralizzante specifica di Omicron può essere indotta in pazienti convalescenti attraverso l'immunizzazione con dosi doppie di vaccino a mRNA . Le persone precedentemente infettate o vaccinate possono anche fornire una protezione significativa contro l'infezione da Omicron . Tuttavia, l'efficacia del vaccino utilizzato a livello nazionale contro Omicron dovrebbe essere valutata.

Omicron può essere riconosciuto in modo incrociato dalla memoria immunologica delle cellule T dopo la vaccinazione . ***Da soli, i vaccini a virus inattivato o i vaccini a base di mRNA non sono stati trovati efficaci ;*** pertanto l'applicazione di vaccini diversi o multipli è stata valutata e ha prodotto una notevole immunità contro Omicron .

Uno studio ha valutato l'effetto di una seconda dose di richiamo sui destinatari vaccinati ChAd/ChAd e ChAd/BNT Lo studio ha rilevato che il secondo booster ha potenziato moderatamente le cellule T CD8+ e CD4+ specifiche per la proteina S in entrambi i gruppi. Inoltre, dopo il secondo richiamo, le risposte anticorpali neutralizzanti contro Omicron sono rimaste gravemente compromesse. Uno studio in corso ha rilevato che due dosi di BNT162b2 hanno fornito solo una protezione parziale contro i lignaggi di Omicron (BA.1 e BA.2) mentre tre dosi avevano una protezione $\geq 70\%$ contro i ricoveri in ospedale e nei dipartimenti di emergenza .

Pfizer e BioNTech hanno avviato una sperimentazione vaccinale negli adulti di età compresa tra 18 e 55 anni per il vaccino COVID-19 basato su Omicron . La quarta dose del vaccino Omicron mRNA ha dimostrato di essere immunogenica, sicura ed efficace per prevenire la malattia La risposta immunitaria umorale iniziale e i titoli anticorpali specifici per Omicron rispetto alla quarta dose non hanno mostrato differenze significative con i picchi della terza dose

Poiché ***i paesi con alti tassi di vaccinazione*** COVID-19 e fornendo una dose di richiamo associata alla riduzione della gravità della malattia, del ricovero e della morte per varianti di Omicron , i programmi di vaccinazione devono essere condotti su vasta scala e intensificati per contrastare questo nuovo SARS-CoV- 2 varianti tra cui Omicron . Devono essere prese ***iniziative adeguate per ottenere e distribuire i vaccini in modo uniforme in tutto il mondo.*** A meno che l'intera popolazione mondiale non venga vaccinata, ci sarà una crescente preoccupazione per l'emergere di nuove varianti dai paesi a basso reddito Inoltre, le dosi di richiamo dei vaccini possono aiutare a ridurre al minimo l'ospedalizzazione dovuta a Omicron. La protezione limitata dalla vaccinazione ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2 può essere potenziata dal booster BNT162b2 o mRNA-1273 .

7 . Trasmissione, gravità e mortalità

I cambiamenti negli amminoacidi basici dell'S-RBD sono responsabili del miglioramento della trasmissibilità della variante Omicron . Le mutazioni, in particolare Q498R, S477N e N501Y, migliorano i tassi di infezione virale nelle cellule ospiti . Omicron era 3,3 volte più trasmissibile della variante Delta e aveva un numero di riproduzione effettivo 4,2 volte della variante Delta

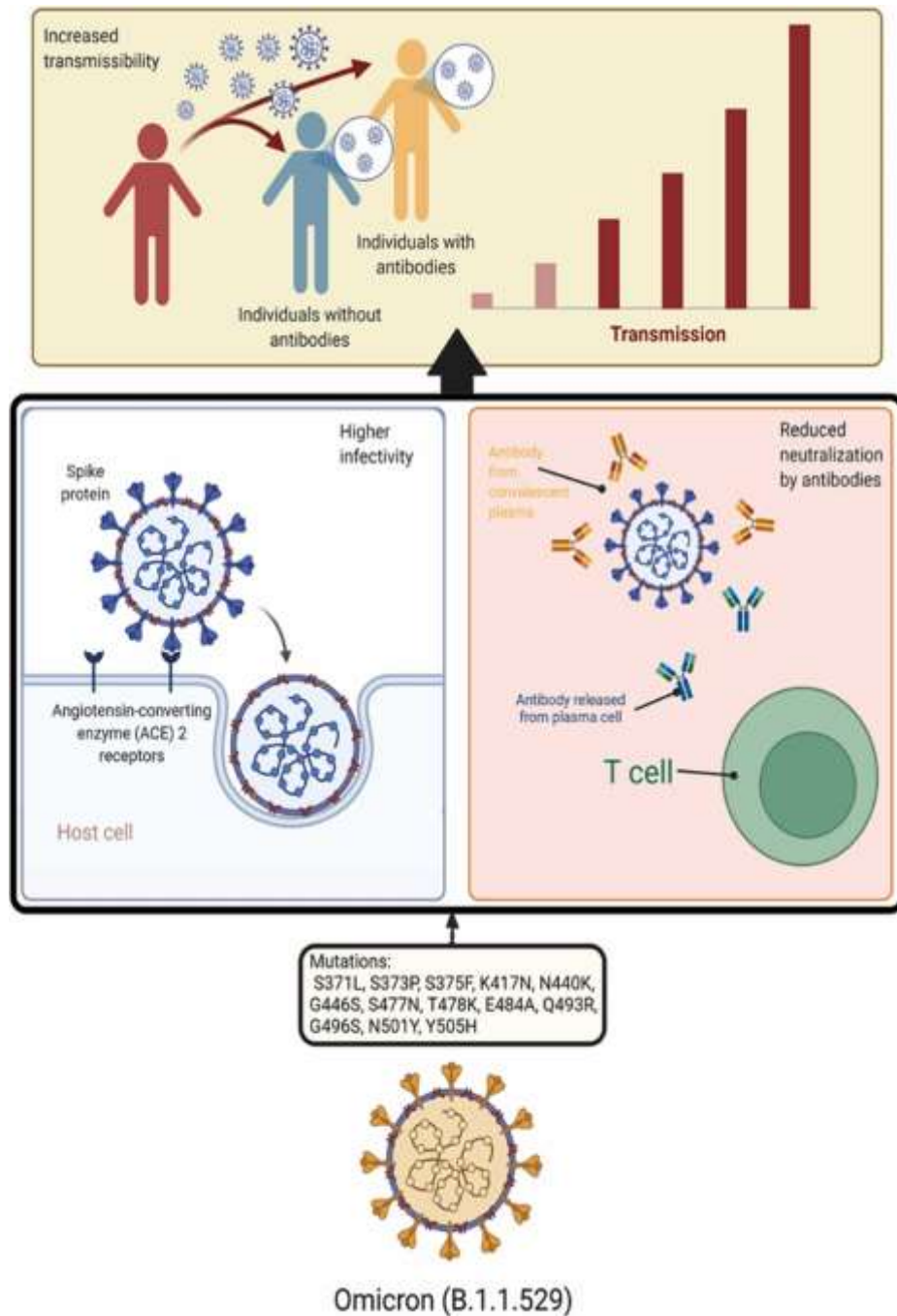
Omicron è pubblicizzato per essere più mite rispetto alle sue precedenti varianti SARS-CoV-2 e colpisce frequentemente il tratto respiratorio superiore con notevoli sintomi clinici ma con bassa mortalità . Le prime manifestazioni predittive per questa variante sono rispettivamente la presenza e l'assenza di odinofagia e disgeusia .

È stato riscontrato che Omicron causa una malattia attenuata/più lieve nei topi e nei criceti, come rivelato dai dati clinici sull'uomo . In Sud Africa, la gravità della malattia di Omicron era relativamente bassa . Tuttavia, uno studio condotto in Danimarca su 785 casi di Omicron suggerisce che Omicron potrebbe non essere meno grave della variante Delta.

I dati estratti dai primi casi clinici in Sud Africa hanno indicato che il tasso di mortalità dei pazienti con infezione da Omicron non è aumentato in modo significativo, nonostante la rapida ondata di casi di COVID-19 .

Inoltre, ***l'andamento epidemiologico*** sembra indicare che i più colpiti siano stati i giovani, in particolare i bambini sotto i 5 anni Ancora una volta, è interessante notare che in Sud Africa, durante l'ondata Omicron, è stato riscontrato che le comorbilità e i tassi di ospedalizzazione sono inferiori nei pazienti più giovani durante la fase iniziale dell'ondata

Il riepilogo degli effetti delle varianti SARS-CoV-2 sulle risposte immunitarie e sulla trasmissione della malattia è sintetizzato nella figura:



Mutazioni degli amminoacidi della proteina spike della variante Omicron di SARS-CoV-2 che causano una maggiore infettività (rafforzando il legame con i recettori ACE2 dell'ospite) e una ridotta neutralizzazione da parte degli anticorpi (mAb, cellule T o plasma convalescente). Questi cambiamenti delle caratteristiche biologiche favoriscono una maggiore trasmissibilità del virus infettando sia le persone con che senza anticorpi.

8 . Lignaggi multipli di Omicron e varianti ricombinanti

Le mutazioni avvengono continuamente all'interno della variante Omicron. Sono emersi alcuni lignaggi come BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5.

Il lignaggio BA.1 viene sostituito da BA.2 e BA.3; BA.2 ha più trasmissibilità ma senza grandi cambiamenti rispetto alla variante precedente BA.1 . Il picco di BA.2 è presumibilmente dovuto a una maggiore trasmissibilità piuttosto che a una maggiore fuga immunologica .

Il lignaggio BA.2

può avere reazioni incrociate con BA.1 poiché è stata notata una robusta risposta anticorpale in persone vaccinate contro BA.2 che erano state precedentemente infettate con BA.1 .

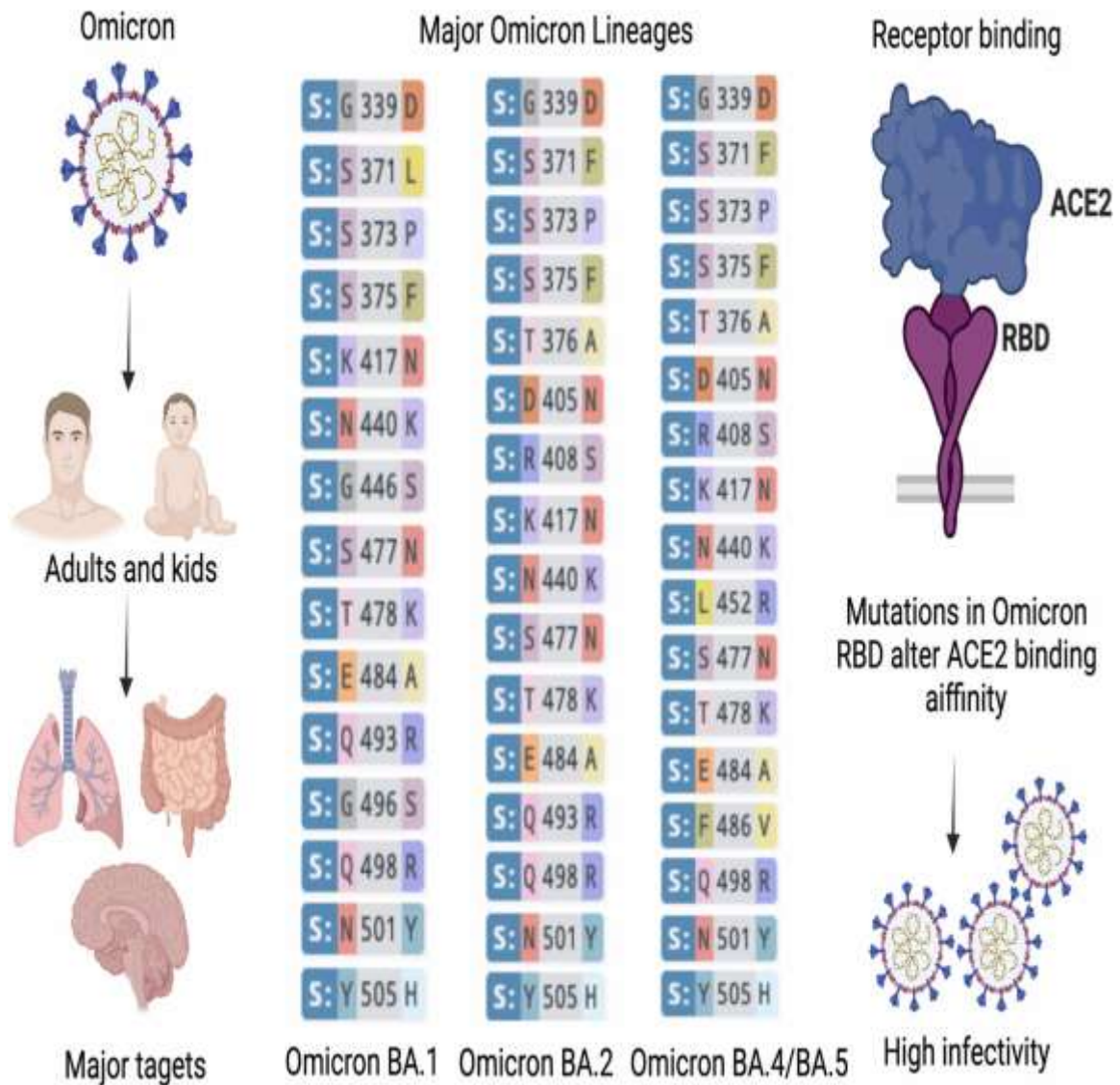
Il lignaggio BA.3 deriva da mutazioni nelle proteine BA.2 e BA 0.1 S .

Questi tre lignaggi sono emersi contemporaneamente dalla stessa località (Botswana, Sud Africa); BA.1 era il lignaggio dominante e inizialmente si diffuse più velocemente di BA.2, mentre il lignaggio BA.3 si diffuse lentamente. Dopo alcune settimane, BA.2 ha estromesso BA.1 ed è diventata una variante dominante in tutto il mondo a partire dalla fine di aprile 2022. BA.2 ha dimostrato di essere più trasmissibile e immuno-evasivo di BA.1. BA.2 riduce anche l'efficacia della vaccinazione COVID-19 . Il BA.2 ha un più alto tasso di attacco secondario nelle famiglie (39%) rispetto al lignaggio BA.1 (29%)

Recentemente, sono stati identificati anche diversi lignaggi e sotto-lignaggi di Omicron, principalmente BA.4, BA.5, BA.2.11 e BA.2.12.1 . I lignaggi Omicron recentemente emersi, in particolare BA.4 e BA.5, stanno rapidamente sostituendo BA.2 in molti paesi (Sud Africa, Portogallo) e hanno causato la quinta ondata in Sud Africa a partire dall'aprile 2022

Lignaggi BA.4 e BA.5 distinti da BA.1, come le mutazioni L452R e F486V nella proteina S RBD .

Uno studio ha esaminato la neutralizzazione immunitaria in individui vaccinati e non vaccinati che erano stati esposti a Omicron/BA.1 . I titoli degli anticorpi neutralizzanti contro i nuovi lignaggi BA.4 e BA.5 erano significativamente più bassi (>7 volte) rispetto al precedente sottolignaggio (BA.1) . Quindi, questi lignaggi più recenti possono causare infezioni sintomatiche tra gli individui vaccinati. Una panoramica dei lignaggi, delle mutazioni, della maggiore infettività e trasmissibilità di Omicron è illustrata nella figura:



Il nuovo Omicron e i suoi lignaggi con maggiore infettività infettano sia gli adulti che i bambini e colpiscono principalmente il sistema respiratorio polmonare, l'intestino e il cervello. I principali lignaggi Omicron che si diffondono includono BA.1, BA.2, BA.4/5, con differenze minori nelle mutazioni RBD nel loro picco. Omicron inoltre altera e aumenta la sua affinità di legame con l'ACE2 umano per consentire un ingresso più efficiente nelle cellule ospiti, portando a una maggiore infettività e trasmissibilità.

recentemente sono emerse **anche varianti ibride di Omicron** dovute al meccanismo ricombinante. Sono state identificate tre forme ricombinanti (XD, XF e XE) di SARS-CoV-2. La variante XE è un ibrido della variante BA.1 e BA.2 Omicron, si ritiene che XD sia il risultato tra la

ricombinazione Delta e BA.1 (Omicron) e XF è un ibrido tra BA.1 (Omicron) e il Regno Unito Variante delta .

Sebbene le caratteristiche patologiche di queste varianti ibride siano sconosciute, i dati preliminari hanno rilevato che la variante XE potrebbe essere 10 volte più contagiosa della sottovariante BA.2 di Omicron .

Si ritiene che queste varianti ricombinanti abbiano un'elevata resistenza ai farmaci antivirali o ai vaccini COVID-19, un'elevata trasmissibilità e un'evasione immunitaria dovuta alla diversità genetica e alle alterazioni genetiche virali, che richiedono ulteriori studi esplorativi in questa direzione per raggiungere un'ipotesi conclusiva Poiché i dati sull'efficacia del vaccino dei pazienti infettati dai ceppi ricombinanti sono limitati, **è troppo presto per commentare l'efficacia specifica dei vaccini in corso**. Inoltre, si ipotizza che la nuova variante XE alla fine diventerà il ceppo dominante. Pertanto, si consiglia vivamente di monitorare la progressione di queste varianti ricombinanti di SARS-CoV-2 a livello globale.

9 . Metodi diagnostici di conferma della variante Omicron

La diagnostica deve essere aggiornata per rilevare specificamente Omicron o altre varianti contemporaneamente.

L'analisi di melting ad alta risoluzione e la **PCR multiplex** e **MALDI-TOF MS** sono state valutate per il rilevamento simultaneo delle varianti SARS-CoV-2, incluso Omicron. Questi possono facilitare il rilevamento precoce, rapido e tempestivo.

In Malesia, gli scienziati hanno utilizzato **Allplex Master Assay** (specifico SARS-CoV-2) (con una sensibilità del 98,7%) insieme al test **Variants I** (con una sensibilità del 100%) per il rilevamento della mutazione della proteina S di Omicron e altri VOC . Con l'uso combinato della PCR con polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) (mirata alla regione della proteina S) e il sequenziamento del genoma virale, la variante Omicron può essere rapidamente rilevata

Esiste un rapporto sul sequenziamento dell'intero genoma in Italia per l'identificazione della variante B.1.1.529 . È stata eseguita anche l'analisi filogenetica di Omicron sulla base di diversi modelli di sostituzione evolutiva, inclusi metodi di clustering metrico e ultrametrico .

In India, il kit diagnostico Omicron chiamato **kit OmiSure** è stato sviluppato dalla società Tata MD. Si ritiene che sia in grado di rilevare Omicron insieme ad altre varianti di SARS-CoV-2 . Utilizza una combinazione di due bersagli virali del gene S per identificare Omicron. Il kit ha mostrato una sensibilità del 100% e una specificità del 99,2% . Sebbene alcuni test, come **RT-PCR (NAAT)**, potrebbero non essere influenzati da Omicron, altri, come il fallimento specifico del bersaglio del gene S (SGTF), potrebbero esserne influenzati. Quindi è necessario puntare su più regioni genomiche per prevenire le possibilità di test falsi negativi a causa di cambiamenti nella regione target .

10 . Strategie per controllare Omicron

Per limitare la trasmissione di Omicron e delle varianti emergenti, le misure preventive proposte devono essere attuate rigorosamente, tenendo presente le lezioni apprese dalle precedenti ondate della pandemia di COVID-19. La rapida diagnosi di conferma insieme alla sorveglianza genomica e al sequenziamento di un numero maggiore di isolati SARS-CoV-2 deve essere effettuata a livello globale. Le interazioni SARS-CoV-2-ospite, l'adattamento, le dinamiche evolutive, i meccanismi di mutazione o variazione genomica necessitano di studi più approfonditi per comprendere la maggiore trasmissibilità e patogenicità acquisita dalle varianti emergenti. Ciò

potrebbe essere realizzato rafforzando le strutture di ricerca medica e il personale addestrato per condurre il sequenziamento genico, l'identificazione e la caratterizzazione delle varianti emergenti

Migliorare le campagne di vaccinazione di massa COVID-19 con un accesso globale equo e una più ampia accettazione e ridurre l'esitazione del vaccino potrebbe proteggere la salute della popolazione mondiale raggiungendo l'immunità di gregge il più presto possibile , ma la loro protezione a lungo termine e il raggiungimento dell'immunità di gregge sono ancora sotto la minaccia degli effetti avversi di SARS-CoV-2 che stanno emergendo varianti su efficacia e immunità protettiva, che devono essere valutate e affrontate adeguatamente . **I vaccini COVID-19**, come **BNT162b2, mRNA-1273, CoronaVac, Sputnik V e AZD1222**, sono stati valutati come più sicuri e più protettivi nel prevenire lo sviluppo di COVID-19 grave da infezione da VOC sebbene con diversi livelli di prevenzione e protezione

La pianificazione strategica del rafforzamento della vaccinazione con vaccini altamente efficaci e dosi di richiamo delle opzioni di vaccinazione potrebbe limitare la capacità del virus di acquisire mutazioni a causa della minore disponibilità della popolazione suscettibile (ospite) rispetto agli approcci di vaccinazione lenti o ritardati, specialmente nei paesi a basso reddito . Particolare attenzione per accelerare lo sviluppo di vaccini efficaci e migliorati che potrebbero accelerare contro le nuove varianti emergenti di SARS-CoV-2, modifiche e/o aggiornamenti necessari nei vaccini COVID-19 attualmente disponibili e progettazione di nuovi vaccini.

Gli approcci e i programmi collaborativi dell'OMS, della Fondazione Gates, della Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), del COVID-19 Vaccines Global Access (COVAX) e della Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI) devono essere promossi, portati avanti e attuati adeguatamente in un orizzonte più ampio per una convenienza universale ed uguale dei vaccini COVID-19 a tutti i paesi per contenere le ondate pandemiche della SARS-CoV-2 e ridurre gli impatti delle sue varianti emergenti . È fondamentale condurre ricerche per testare l'efficacia e la potenza dei vaccini COVID-19 attualmente disponibili contro Omicron e i suoi lignaggi per valutare scenari rivoluzionari di infezioni.

L'attuazione rigorosa delle misure di salute pubblica raccomandate come i comportamenti appropriati per il COVID-19 con il seguente allontanamento sociale, l'uso della mascherina, l'igiene delle mani, la limitazione dei movimenti e delle riunioni di massa, nonché le pratiche di sanificazione e disinfezione sono la necessità dell'ora per evitare l'infezione da SARS -CoV-2 e varianti . Particolare attenzione ai gruppi vulnerabili, compresi i non vaccinati, gli anziani e quelli con malattie sottostanti, dovrebbe essere posta per evitare il rischio di infezione e diffusione della malattia

La vaccinazione obbligatoria e l'importanza dei certificati di vaccinazione/immunizzazione durante i viaggi, l'attraversamento dei confini internazionali e la garanzia di campagne di vaccinazione mirate fungerebbero da scudo protettivo contro la trasmissione comunitaria di varianti e mutanti emergenti di SARS-CoV-2 . Valutare la trasmissibilità, il grado di gravità, la specificità della sensibilità dei test diagnostici, l'efficacia dei vaccini e l'efficacia del trattamento aiuterà ad affrontare Omicron e le future epidemie di varianti .

Un anno fa... Baedeker/Replay del 3 gennaio 2022

Esitazione vaccinale: avere fiducia nella fiducia

L'esitazione è figlia dell'incertezza In questa pandemia viviamo nella più completa incertezza, per quanto ci si sforzi del contrario. Ogni nostra decisione è condannata a essere "arbitraria". Decidere di andare a trovare un amico che da un giorno non è più "covid positivo", provare ad andare a cinema munito di FFP2 , o sedersi all'aperto per un aperitivo sono tutte decisioni non esenti da "rischio contagio". Per ogni

argomento a favore di una scelta si trova un argomento pandemico non meno pesante. Rimandiamo le decisioni per un eccesso di incertezza, o per un certezza. Sempre in balia dell'incertezza, spinto da un estremo all'altro, l'uomo avverte la sua nullità, la sua disperazione, la sua insufficienza, la sua dipendenza, la sua debolezza e così salgono immediatamente dal profondo del suo cuore la noia, la melanconia, la tristezza, il cattivo umore, l'irritazione, ed in molti la disperazione.

Nel 1475 Marsilio Ficino scriveva a Giovanni Cavalcanti, "Ego autem his temporibus quid velim, quodam modo nescio. Forte et quod scio nolim, et quod nescio volo." (Di questi tempi, in un certo senso, non so che cosa voglio; forse non voglio quel che so e voglio quel che non so). In questa pandemia l'incertezza è diventata il rifugio della speranza e la serenità il frutto della rassegnazione all'incertezza. **Esitazione Vaccinale pediatrica** A più riprese ho discusso su l'importanza e la necessità di estendere la vaccinazione ai bambini Badeker :

20.11.21: Vaccinare i bambini: un rischio che non possiamo permetterci di non correre

03.12.21: Cos'è peggio, la vaccinazione o l'infezione naturale?

08.12.21: Nella mente di un NO-VAX: un vizio di prospettive

I bambini, indicati come portatori asintomatici, possono essere responsabili della diffusione del virus sia in casa che a scuola, di fatto rappresentano un anello della catena della trasmissione virale . Pertanto è ormai consolidato il principio che la vaccinazione di questa fascia di età possa essere un elemento decisivo per interrompere la catena dell'infezione e ridurre in modo significativo il tasso di incidenza in qualsiasi fascia di età. Una radicale vaccinazione di bambini sani potrebbe avere un effetto benefico sull'interruzione della trasmissione virale, ridurre il rischio di malattia e consentire loro di tornare a scuola in sicurezza, influenzando soprattutto il mantenimento/miglioramento del loro benessere mentale. Attualmente in alcuni paesi le varianti delta e Omicron, il 40% di tutti i contagi, riguardano i adolescenti e bambini. Con l'inizio del nuovo anno sarà decisivo vaccinare adolescenti e bambini e pertanto è fondamentale intervenire efficacemente sull' esitazione vaccinale dei genitori. Esitare è già prendere una decisione, forse, è aver già scelto la paura. Bertolt Brecht diceva che esitare va benissimo, se poi fai quello che devi fare.

La vaccinazione La vaccinazione è una delle più grandi conquiste della medicina. I programmi di vaccinazione hanno contribuito al declino della mortalità e morbilità di varie malattie infettive e hanno consentito l'eliminazione della poliomielite nelle Americhe e l'eradicazione mondiale del vaiolo. Tuttavia per riuscire a ridurre la prevalenza e l'incidenza delle malattie prevenibili con vaccino (VPD), è indispensabile che i diversi programmi di vaccinazione raggiungano un alto livello di consenso e di adesione. Oltre alla protezione diretta per gli individui vaccinati, alti tassi di copertura vaccinale potrebbero Indurre una protezione indiretta per l'intera comunità, la tanto invocata immunità di gregge, rallentare la trasmissione della VPD, diminuendo così il rischio di infezione tra coloro che rimangono suscettibili nella comunità. Inoltre una ampia copertura vaccinale infantile nella maggior parte dei paesi sviluppati ribadisce che la vaccinazione rimane una misura di salute pubblica ampiamente accettata e condivisa. Tuttavia, le stime nazionali possono nascondere gruppi di individui sottovaccinati. In effetti, i non frequenti focolai di VPD, (morbillo, poliomielite, e pertosse) in diverse parti del mondo sviluppato, sono stati collegati principalmente a comunità sotto vaccinate o non vaccinate. Cosa che purtroppo si sta realizzando grazie ai no-vax anche in questa pandemia Covid-19/21. I risultati di molti sondaggi riportano che anche gli individui vaccinati possono avere importanti dubbi e preoccupazioni riguardo ad alcuni vaccini e che molti genitori temono che alcuni non siano sicuri, inoltre una minoranza non trascurabile, ritiene che i bambini oggi ricevano troppi vaccini, anche se la vaccinazione del loro figli è completa e aggiornata. Si stima che meno del 5-10% degli individui abbia radicate convinzioni no-vax , mentre una grossa percentuale è definibile come esitante riguardo alla vaccinazione ed in particolare ai vaccini anticovid disponibili in questa pandemia.

I processo decisionale dei genitori Gli studi che esaminano i determinanti del processo decisionale sulla vaccinazione hanno portato a diversi modelli proposti per quanto riguarda l'adesione , il rifiuto e l'esitazione vaccinale in gran parte incentrati sul processo decisionale dei genitori. Non essendo un addetto ai lavori ho provato a costruire un possibile identikit di un genitore esitazionista nei confronti della attuale campagna di vaccinazione in base ai dati disponibili in letteratura.

Papà o mamma ? Indubbiamente il sesso del genitore è uno dei fattori che influenzano gli atteggiamenti nei confronti delle vaccinazioni COVID-19. Da una superficiale analisi dei sondaggi sembrerebbe che le donne svolgano un ruolo centrale per quanto riguarda l'esitazione. Questo è un aspetto essenziale dato che le donne sono considerate i principali decisori per quanto riguarda la salute dei loro figli .

Non tutte le mamme sono uguali Complessivamente possono essere suddivise in base alla adesione o alla resistenza vaccinale nelle seguenti categorie in ordine di prevalenza: 1-Compiacenti 2-Compiacenti ambivalenti 3-Moderatamente resistenti 4-Resistenti Sembrerebbe che le madri con un livello di istruzione intermedio abbiano maggiori probabilità di essere resistenti alla vaccinazione dei figli. Inoltre, le donne che hanno atteggiamenti negativi (riserve mentali) nei confronti delle istituzioni biomediche, che consultano professionisti di medicine alternative e che ritengono (presumono) di avere un controllo sulla salute della famiglia sono più spesso resistenti alle vaccinazioni. Le iniziative per la promozione dell'immunizzazione dovrebbero essere principalmente rivolte alle famiglie incerte (accondiscendenti ambivalenti e moderatamente resistenti). Ritengo inoltre che gli attuali esitanti possano essere inquadrati in quelle che reputo (ma è una valutazione personale) siano tre impostazioni valide e interessanti: **Debora Gust del Epidemiology and Surveillance Division, Atlanta** ha identificato cinque tipi di atteggiamenti dei genitori per quanto riguarda la vaccinazione, in ordine decrescente positivo: i "sostenitori" dell'immunizzazione", gli "accompagnatori per andare d'accordo", i "difensori della salute", i "recinzionisti" e i "preoccupati". (Gust D 2005) **Margaret Keane** che dirige la Merck Vaccine Division, analizzando i sondaggi attraverso analisi multivariate, distingue quattro profili genitoriali: i genitori "credenti del vaccino" convinti dei benefici della vaccinazione, i genitori "cauti" coinvolti emotivamente con il loro bambino e che faticano a vederli vaccinare, i "rilassati" caratterizzati da un certo scetticismo sui vaccini e dai genitori "poco convinti" che diffidano delle vaccinazioni e della politica vaccinale in genere.. (Keane MT 2005) .Questi risultati suggeriscono la necessità di creare messaggi personalizzati in base agli atteggiamenti e alle credenze dei genitori che possano migliorare la loro comprensione e accettazione della vaccinazione. **Andrea Benin** della Yale University School of Medicine, sulla base di una combinazione di azioni e atteggiamenti delle madri, ha classificato i partecipanti allo studio in quattro categorie: gli "accettori" che erano d'accordo con o non mettevano in discussione la vaccinazione, i "vaccinisti" che accettavano la vaccinazione ma avevano notevoli preoccupazioni sulla vaccinazione dei loro bambini, i "vaccinatori tardivi" che ritardavano di proposito la vaccinazione o sceglievano solo alcuni vaccini e i "respingitori" che rifiutavano completamente la vaccinazione (Benin AL 2006) **Queste tre scuole concordano sul fatto che** le azioni per la promozione dell'immunizzazione dovrebbero essere principalmente rivolte alle famiglie incerte (accondiscendenti ambivalenti e moderatamente resistenti) ed in particolare evidenziano come alla base del processo decisionale problema ci sia un elemento imprescindibile: la fiducia.

La fiducia : Il tema della fiducia nella professione medica è

(per continuare vai all'originale)



3 minuti di relax