

8Febbraio

Le mutazioni di fuga generano varianti opportunistiche

*I problemi sono solo delle opportunità
con delle spine sopra.*
Hugh Miller

I Sars-cov-2 hanno un genoma che muta lentamente grazie ad una funzione di correzione che riesce ad eliminare gli errori durante la replicazione evitando la formazione di *mutazioni di fuga*, in altre parole la formazione di varianti. La *velocità media* di mutazioni è bassa e costante, circa *due mutazioni* per gruppo al mese. Ma negli ultimi mesi sono apparsi Sars-cov 2 con almeno 3000 versioni diverse della spike, la proteina che utilizza per introdursi nella cellula ospite, e che costituisce il bersaglio di molti vaccini

L'aspetto interessante è che buona parte di queste mutazioni non sono riconducibili ad errori di replicazione dell'RNA, il "virus pasticione di Burioni" (sic!), ma da tentativi (abortiti) del nostro sistema immunitario di interferire/bloccare la replicazione virale che hanno contribuito a generare varianti senza modificare, apparentemente, la loro capacità diffusiva. Questo ha consentito al Sar-cov-2 di circolare liberamente senza ostacoli in ospiti con immunità scadente, incontrando una minima resistenza o in termini più generali subendo una pressione selettiva ininfluyente, insomma, una sorta di "deriva genetica casuale".

Nel maggio del 2020, quando è comparsa una variante con la famigerata mutazione 614 G, questa si è rilevata più contagiosa proprio grazie alle alterazioni della spike proteina. La sua diffusione è stata massiva (realmente "virale") al punto tale che oggi circa il 90% dei virus in circolazione presentano questa mutazione. **Sharon Peacock** che dirige il *COVID-19 Genomics Consortium* ha sequenziato poco meno della metà dei genomi di Sars-CoV-2 del mondo, ha identificato un numero impressionanti varianti diffuse variamente in tutto il pianeta (Post N 2020). Negli ultimi mesi gli scienziati e di conseguenza i media, si sono concentrati su tre varianti globali che sono state rilevate per la prima volta in Inghilterra, Sud Africa e Brasile.

Si stima che la variante inglese comunemente nota come B117, sia fino al 70% più trasmissibile, sebbene i vaccini forniti in tutto il paese dovrebbero essere efficaci contro di essa. È diventata la principale causa di infezione nel Regno Unito ed è già stata segnalata in altri 64 paesi. Questa capacità di diffondersi è stata collegata a una mutazione trovata nel codice genetico della sua proteina spike.

La seconda variante che è arrivata all'attenzione globale è stata rilevata in Sud Africa, dove è stata collegata a un rapido aumento dei casi di Covid-19. Ha diversi nomi, incluso B1351, ma la cosa fondamentale da notare è che oltre ad essere più trasmissibile (ha la stessa mutazione di trasmissibilità vista nella variante nel Regno Unito), ha una mutazione aggiuntiva che può anche ridurre il nostro risposta immunitaria. Finora, questa variante è stata segnalata in almeno 26 paesi, con 77 casi rilevanti nel Regno Unito.

La terza variante, rilevata per la prima volta in Brasile, presenta le stesse due mutazioni legate a una maggiore trasmissibilità e ridotta immunità. La maggior parte delle prove sulla mutazione nelle varianti trovate in Brasile e Sud Africa, che potrebbe consentire loro di eludere la nostra immunità a Covid, si basa su esperimenti di laboratorio.

Sebbene i termini "variante sudafricana", "variante brasiliana" e "variante inglese" siano usati frequentemente, non sono di aiuto e confondenti: l'evoluzione virale sta avvenendo ovunque e i singoli paesi non possono essere incolpati per l'emergere di particolari mutazioni. L'organizzazione mondiale della salute sta lavorando a un sistema concordato a livello internazionale per la denominazione delle varianti. Come per le tempeste tropicali, dovremo trovare modi memorabili per riferirci alle nuove varianti di Covid-19. Non oso pensare cosa partoriranno i creativi alla pandemia

Sudhir Kumara della *Temple University*, uno dei maggiori esperti mondiali nella filomedicina e dell'evoluzione molecolare e della genomica funzionale ritiene che la comparsa di sempre nuove varianti non indica che il virus muti più velocemente ma è la conseguenza dei moltissimi contagi determinatesi tra gli individui. Le varianti più trasmissibili acquisiscono un vantaggio biologico sbaragliando le rivali più pigre. Ed in futuro ce ne saranno altre ancora.

Anche se il *tasso di mutazione* nel Sars-CoV-2 è basso rispetto ad altri virus, ma ciò che è importante valutare *sono le opportunità* che questo virus ha di mutare. Più umani vengono infettati, maggiori sono le *opportunità* che il virus ha di svilupparsi e cambiare. Attualmente, circa 100 milioni di persone sono state infettate da Covid-19 (il numero reale potrebbe essere anche più alto a causa di infezioni asintomatiche). Ognuna di queste persone è *un'altra opportunità* per il verificarsi di mutazioni. Questo è il motivo per cui è importantissimo ridurre la trasmissione di Covid-19 e impedire che si diffonda tra la popolazione riducendo al massimo *le opportunità*, Parafrasando Oscar Wilde *Un pompelmo è un limone che ha avuto un'opportunità, e ne ha approfittato*

Se una variante diventa più trasmissibile è capace di eludere la risposta immunitaria umana, potrebbe inoltre essere in grado di reinfectare persone che sono già state infettate o vaccinate. Se un virus dovesse acquisire entrambe queste proprietà lo scenario pandemico potrebbe diventare "inquietante". (Thomson E 2021)

Sebbene i vaccini siano utili e indispensabili per controllare la pandemia, potrebbero tuttavia non impedire alle persone vaccinate di sviluppare infezioni meno gravi o asintomatiche e di trasmettere il virus ad altri, consentendo l'emergere di mutazioni future. Allontanamento sociale, indossare maschere, vaccini e in particolare intensificare il sequenziamento virale (il sistema in grado di rilevare nuove varianti e determinarne il significato) sono le nostre migliori armi per respingere i casi Covid e proteggere le nostre comunità.

Purtroppo queste non saranno le ultime varianti che vedremo e Covid-19 continuerà ancora a sorprenderci. **Emma Thomson** microbiologa dell'*Università di Glasgow* ha recentemente ribadito che: *"Nonostante i nostri sforzi, non abbiamo ancora fatto abbastanza per prevenire la prossima comparsa del virus - dobbiamo pensare molto attentamente a ciò che stiamo facendo come specie per prevenire tali eventi. Sarà solo riducendo i viaggi aerei, il riscaldamento globale, invertendo la deforestazione e preservando altre specie sul pianeta che forniremo sicurezza per la prossima generazione"*.

Solo contenendo i tassi di infezione il più vicino possibile allo zero, ridurremo il rischio di mutazioni future che possono trovare fessure nella nostra armatura immunitaria.

Riferimenti :

Post N et al.

Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review.

PLoS One. 2020 Dec 31;15(12):e0244126.

Thomson, EC et al. (2021)

Le varianti N439K del picco di SARS-CoV-2 circolanti mantengono la forma fisica mentre eludono l'immunità mediata da anticorpi.

Cell , (doi: 10.1016 / j.cell.2021.01.037) (PMCID: PMC7843029) (pubblicazione online anticipata)