



LA NUOVA VARIANTE INGLESE: VARIANT OF CONCERN 202012/01 (VOC) DI SARS-COV-2

Considerazioni dei potenziali effetti su patogenicità, trasmissibilità, vaccini ed immunità naturale

di **Maurizio Ferri**

Medico Veterinario - Coordinatore Scientifico Società Italiana di Medicina Veterinaria Preventiva (SIMeVeP)

ferrim282@gmail.com

Nelle prime settimane di dicembre le autorità sanitarie del Regno Unito registrano un rapido aumento dei casi di COVID-19 nella regione del Kent, nel sud-est del paese.¹ L'analisi delle sequenze genomiche del virus SARS-CoV-2 isolato da pazienti consente di associare un'ampia percentuale di casi (60%) ad un nuovo cluster filogenetico². Si tratta di una variante del virus o più precisamente di una famiglia di varianti che si collocano in un ramo evolutivo dell'albero filogenetico di SARS-CoV-2 e caratterizzate da una combinazione di delezioni (assenza di piccoli pezzi di genoma virale) e di mutazioni nella proteina S (degli spikes) mai viste nel panorama delle tante varianti che circolano nel mondo. Infatti presentano in maniera insolita 17 mutazioni (come vedremo più avanti) e chiamate con nomi diversi: N501Y, VUI-202012/01 (*Variant Under Investigation* in December 2020), ramo evolutivo (lineage) B.1.1.7, e di recente denominate *Variant of Concern 202012/01 (VOC)* dal *Public Health England*.³ Le varianti appaiono caratterizzate da un'elevata trasmissibilità (fino al 70%) rispetto ai ceppi circolanti SARS-CoV-2 ed una differenza del numero riproduttivo (R0) nel range di 0,4-0,7.⁴ Uno studio recente di modellazione matematica ha fornito una stima di trasmissibilità del 56%.⁵ Naturalmente queste stime previsionali devono essere ancora confermate da studi osservazionali. I dati pubblicati il 31 Dicembre 2020 dall'*Imperial College* di Londra indicano uno shift nelle classi di età dei pazienti, con una incidenza di positività a VOC maggiore in soggetti giovani (età < 20) rispetto a pazienti non VOC.⁶

Ma guardiamo i numeri ed i tempi: i due primi genomi campionati appartenenti alla variante VOC vengono individuati il 20 Settembre 2020 nella regione del Kent ed il 21 settembre nella grande area di Londra. All'inizio di novembre, prima delle misure restrittive per i viaggi, la



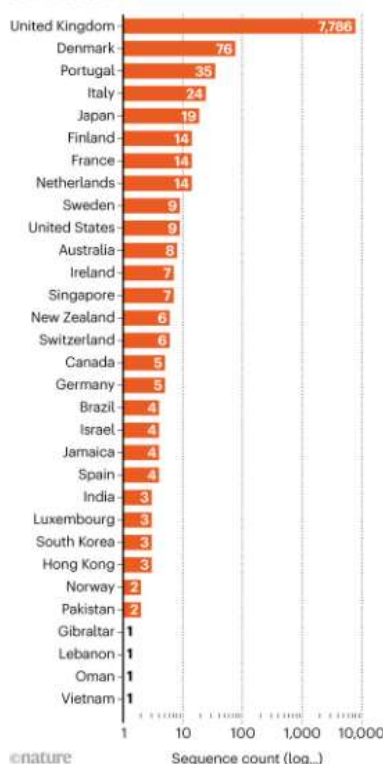
variante rappresentava già quasi il 30% delle nuove infezioni a Londra. Nella prima settimana di Dicembre sale al 62%. Probabilmente la percentuale è ora superiore al 90%. Nel dettaglio, come fa osservare Bucci, ⁷ nella settimana del 9 dicembre vengono registrati 41.496 casi. Applicando le percentuali pubblicate dalle autorità sanitarie inglesi riferite alla proporzione delle nuove varianti, su 41.496 casi, 25.728 rappresentano i casi dovuti alle nuove varianti con un aumento di un fattore 6 rispetto al 18 Novembre. Si tratta di un aumento pari al 9%, contro un aumento del resto dei ceppi virali del 2% il che conduce ad un aumento dell'R0 (indice di contagio) di molto superiore alle precedenti varianti. Si stima che a Londra, ad esempio, una persona su 30 sia infetta da SARS-Cov-2, mentre nel resto del paese è una persona su 50. ⁸ Il Regno Unito per fronteggiare la nuova ondata di casi che pongono sotto stress le strutture ospedaliere ed un sistema sanitario già duramente provato dalle ondate precedenti, ⁹ risponde con misure restrittive rafforzate comprensive di blocco delle movimentazioni e limitazione dei viaggi a partire dal 19 Dicembre e terzo lockdown completo nazionale il 5 Gennaio 2021. Più di 50 paesi nel tentativo di evitare la variante impongono il divieto dei viaggi dal Regno Unito. Ma invano, perché ceppi virali simili vengono registrati in almeno 31 paesi, ¹⁰ inclusa l'Italia. ¹¹ Se si considera che all'inizio di novembre, prima dei divieti imposti sui voli, treni e trasporti dal Regno Unito, la variante rappresentava già quasi il 30% dei casi a Londra, una delle città più collegate al mondo, è facile capire la sua circolazione in moltissimi altri paesi, alcuni dei quali non dispongono di programmi di monitoraggio delle mutazioni genomiche di SARS-CoV-2. Si ripete un evento simile a quello avvenuto in Cina a gennaio del 2020, all'inizio della pandemia con il ritardo nel blocco delle movimentazioni dalla città di Wuhan per le celebrazioni del Capodanno Lunare. Il Regno Unito, dunque, ha suonato per prima il campanello d'allarme in virtù di un efficace sistema di sequenziamento genomico. Difatti questo paese sequenza circa il 10% dei campioni positivi per SARS-CoV-2 rispetto a circa l'1% o meno della maggior parte degli altri paesi europei e degli Stati Uniti, e ad oggi ha sequenziato 150.000 genomi, che corrispondono a circa la metà dei dati mondiali, di cui 3.700 dall'inizio di Dicembre. ¹² Nello stesso periodo negli Stati Uniti sono stati sequenziati poche decine di campioni. Secondo Thomas Connor dell'Università di Cardiff, in una settimana nel Galles, con una popolazione di tre milioni di abitanti, sono stati sequenziati un numero di campioni superiori a quelli sequenziati dall'inizio della pandemia in Francia con 67 milioni di abitanti. ¹³

Il grafico qui sotto mostra l'entità del sequenziamento genomico di SARS-CoV-2 nei diversi paesi.



VIRAL SEQUENCES

Genome-sequencing efforts are crucial to understanding how the SARS-CoV-2 coronavirus is mutating. A fast-spreading variant, called B.1.1.7, was identified by a UK-wide COVID-19 genomics effort, and 31 countries or regions have now uploaded sequence data to the GISAID website.



Fonte: GISAID/Angie Hinrichs, University of California, Santa Cruz, Genomics Institute; data as of 6 January 2021. *Nature*.

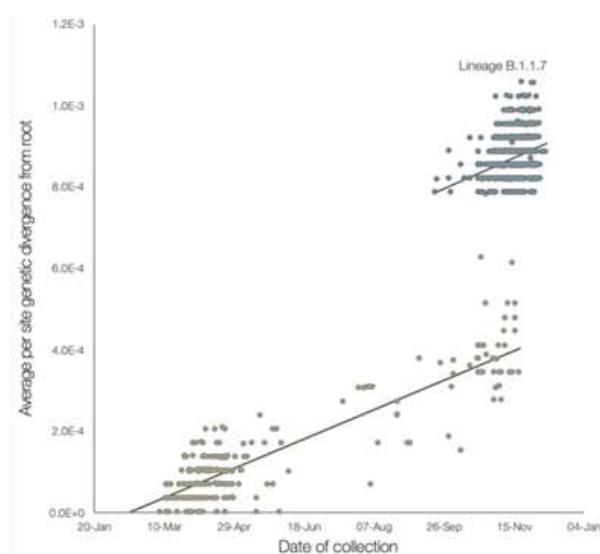
Hans Kluge, Direttore regionale per l'Europa dell'Organizzazione mondiale della sanità, ha definito la diffusione della variante VOC in tutto il continente una situazione allarmante, 'senza un maggiore controllo per rallentare la sua diffusione, ci sarà un maggiore impatto sulle strutture sanitarie già stressate e sotto pressione ed ha avvertito che la variante potrebbe nel tempo, "sostituire altri lignaggi circolanti" come è accaduto nel Regno unito. Ha esortato dunque i paesi a continuare a indagare sulla trasmissione, aumentare gli sforzi per il sequenziamento genomico e condivisione dei dati. ¹⁴

Lo strano albero filogenetico di VOC

L'8 dicembre, nel corso della consueta videoconferenza delle autorità sanitarie del Regno Unito sulla diffusione di SARS-CoV-2, gli esperti scientifici del COVID-19 Genomics Consortium UK (CoG-UK) ¹⁵ e di NERVTAG, ¹⁶ un gruppo che studia virus emergenti, non avendo trovato alcuna causa ovvia dell'elevata incidenza dei casi nel Kent, esaminano i genomi virali dei



focolai e notano un grafico insolito che raffigura un albero filogenetico con sequenze virali molto strane. Non solo la metà dei casi di SARS-CoV-2 nelle tre aree di Londra (città, sud est ed est) è associata ad una nuova variante di SARS-CoV-2 o meglio famiglia di varianti, ma quella famiglia si posiziona sull'albero filogenetico in modo da sporgere letteralmente dal resto dei dati. Ed è quello che si osserva nella figura qui sotto ricavata da un recente lavoro di Rambaut e coll. ¹⁷ Il grafico mostra una regressione delle divergenze genetiche (asse y) rispetto alla data di campionamento del genoma (asse X) sia per B.1.1.7 che per una selezione di genomi esterni correlati (in basso). Si nota come il tasso di evoluzione molecolare (linea retta) all'interno di B.1.1.7 è simile a quello di altri correlati. Tuttavia, B.1.1.7 è più divergente dalla radice filogenetica della pandemia, ciò indica un più elevato tasso di evoluzione molecolare. Inoltre le modifiche dei nucleotidi su questo ramo consistono prevalentemente in alterazione degli aminoacidi con 17 mutazioni, di cui 14 non-sinonimi e 3 delezioni.



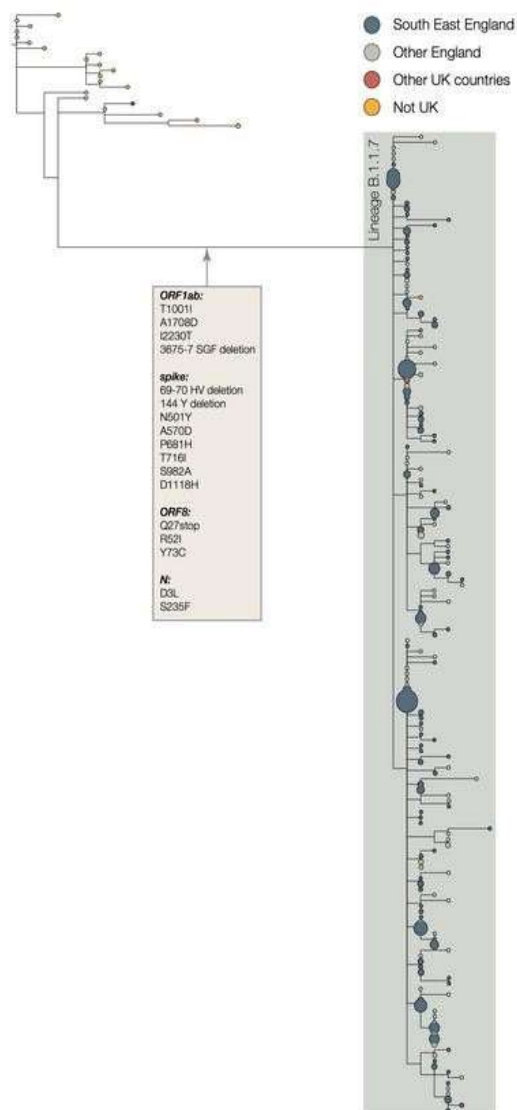
Cosa sappiamo delle mutazioni di VOC?

E' noto e prevedibile che i virus vadano incontro a mutazioni, con la comparsa di nuove varianti, un fenomeno questo assolutamente normale, e non fa eccezione SARS-CoV-2. COG-UK ha stimato ad oggi 4000 mutazioni nella proteina Spike di SARS-CoV-2. Tutto ciò rientra nel processo evolutivo e selettivo che ha portato molto probabilmente il virus dai pipistrelli ad adattarsi all'uomo ed a diffondersi nel mondo. La differenza per VOC è che molto probabilmente la selezione evolutiva ha consentito al virus di acquisire mutazioni in favore di una maggiore trasmissibilità. In questo, entrambi i ceppi, quello originario di Wuhan e VOC stanno percorrendo il percorso predetto dai biologi evuzionisti che porta al successo a lungo termine di un nuovo patogeno che deve diventare più contagioso (il che aumenta la possibilità di



trasmissione) piuttosto che più mortale (il che la riduce). E la velocità con cui si sono diffusi è impressionante. Dall'inizio della pandemia in tutto il mondo sono state registrate migliaia di varianti del virus caratterizzate da minuscole modifiche nel materiale genetico. Alcune varianti diventano più comuni in una popolazione semplicemente per una casualità e non perché le mutazioni in qualche modo potenziano il virus. Tuttavia a causa della pressione selettiva causata dalle vaccinazioni e dei livelli crescenti di immunità nella popolazione, il virus per evitare l'estinzione e sopravvivere può acquisire mutazioni utili che gli consentono di diffondersi più facilmente o di sfuggire al rilevamento da parte del sistema immunitario. C'è da osservare che i ceppi circolanti di SARS-CoV-2, rispetto ad altri virus ad RNA, tendono ad accumulare mutazioni nucleotidiche più lentamente e ad una velocità di circa 1-2 al mese. Questo basso tasso di mutazione è legato ad un meccanismo di *proofreading*, cioè di correzione mediata da una proteina non strutturale (nsp14) che elimina i geni mutati e dunque identifica e corregge gli errori che vengono introdotti durante la replicazione del genoma. ¹⁸

Nella figura successiva, tratta dal citato lavoro di Rambaut e coll., si nota come nell'albero filogenetico di SARS-CoV-2 ogni biforcazione dà origine a nuovi rametti, uno di questi è il lineage B.1.1.7 (adesso VOC) (rettangolo grande). I cerchietti (ce ne sono tre grandi) rappresentano un particolare isolato virale (variante) con le sue specifiche mutazioni (ciascuno definito da un cambiamento di nucleotide) e la loro dimensione è proporzionale al numero di volte che la stessa variante viene trovata. Nel rettangolo più piccolo sono indicate le mutazioni condivise da tutti le varianti di VOC. Si tratta di 17 mutazioni principali, 14 non sinonime e 3 delezioni



Le mutazioni non sinonime, diversamente da quelle silenti, hanno un effetto maggiore sulle proteine rispetto a quelle sinonime ed hanno un'espressione fenotipica cioè sono legati ad effetti biologici. In una mutazione non sinonima solitamente si verifica un'inserzione o delezione di un singolo nucleotide nella sequenza durante la trascrizione quando l'RNA messaggero copia l'RNA virale a cui corrispondono le modifiche delle proteine virali. 8 di queste mutazioni non sinonime interessano la proteina Spike con 6 sostituzioni e 2 delezioni.

Il dato nuovo dunque non è il tipo di mutazioni già conosciute bensì il fatto che si siano accumulate nel ramo VOC rispetto al resto dei rami di SARS-CoV-2. Uno dei motivi per essere preoccupati, osserva Rambaut, è che tra le otto mutazioni che codificano la proteina Spike sulla superficie virale, due sono significative: la mutazione N501Y e la delezione 69-70del. Entrambe circolavano almeno da aprile 2020 in Brasile per N501Y e gennaio/febbraio 2020 in Thailandia e Germania per 69-70del, ¹⁹ prima di combinarsi in questa nuova variante. La mutazione N501Y



della proteina Spike indica che l'amminoacido N (asparagina) nella posizione 501 della catena degli aminoacidi della proteina Spike è mutato in Y (tirosina). Questa posizione 501 è parte di una struttura chiamata *Receptor binding domain* (RBD) che si estende dalla posizione 319 a 541, è uno dei sei punti di contatto chiave fra il virus e il recettore ACE2 della cellula umana bersaglio. L'OMS ha anche riferito che SARS-CoV-2 con la mutazione N501Y si è evoluto nel Regno Unito e in Sud Africa in modo indipendente. ¹ I modelli bioinformatici e gli studi sulle colture cellulari hanno dimostrato che le mutazioni che cambiano N (asparagina) nella posizione 501 con altri aminoacidi e le modifiche della proprietà chimiche causate dalla sostituzione, aumentano la capacità di legame di SARS-CoV-2 al recettore ACE2 umano e questo spiega la maggiore trasmissibilità. ²⁰ La delezione 69-70del (significa che mancano delle lettere nel codice genetico e dunque mancano due aminoacidi nella catena) è stata osservata almeno due volte: nei vironi danesi 21 accompagnata da altre sostituzioni di aminoacidi nella proteina Spike e in un paziente immunosoppresso divenuto molto meno sensibile al plasma convalescente. ²² Questa delezione è importante perché cade in una regione della proteina Spike ben "visibile" al nostro sistema immunitario e dunque se il virus tende a "perdere" questo frammento di proteina potrebbe resistere agli anticorpi monoclonali. Se si analizzano le migliaia di genomi virali depositati nei database globali, 69-70del appare emergere di continuo, il che suggerisce un meccanismo di selezione comune tanto nei vironi quanto nell'uomo. La delezione 69/70del ha fatto erroneamente supporre una probabile origine animale di B.1.1.7. C'è poi la mutazione P681H, sempre della proteina Spike: nella posizione 681 l'amminoacido istidina viene sostituito dalla prolina. Si ritiene che questa mutazione sia altrettanto significativa perché si trova nella proteina Spike nel sito di scissione della furina S1/S2 (681-688) deputato ad attivare la stessa proteina ed a facilitare l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule target (es. cellule epiteliali respiratorie) ²⁰ nonché la trasmissione in modelli animali. ²³ Questo sito è assente nella proteina Spike degli altri coronavirus, come ad esempio il virus originario SARS e può spiegare la maggiore infettività di SARS-CoV-2. Riassumendo la mutazione N501Y aumenta la forza di legame della proteina al recettore ACE2, il punto di ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule umane; P681H facilita l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule target; 69-70del facilita l'elusione della risposta immunitaria in alcuni pazienti immunocompromessi e rende invisibile la proteina Spike al nostro sistema immunitario. Si è ipotizzato che questa mutazione possa condizionare le prestazioni di alcuni test diagnostici PCR che utilizzano il gene target S. ²⁴ Tuttavia se si considera che la maggior parte dei test molecolari in tutto il mondo utilizzano più target della proteina Spike, si può escludere un impatto significativo della variante sulla diagnostica molecolare.



Come si è evoluta la variante VOC?

Le 17 mutazioni della variante VOC costituiscono una anomalia enorme. Rambaut e coll. ritengono che VOC sia il risultato di un processo evolutivo avvenuto in uno o pochi individui, piuttosto che l'effetto di mutazioni accumulatisi lentamente durante le replicazioni virali in più individui nella popolazione. Come già osservato in studi su pazienti immunosoppressi o immunodefedati, ¹⁷ lo sviluppo dell'infezione durante un lungo periodo di infezione cronica COVID-19 consente al virus, presente con alte cariche virali rilevabili anche dopo 2-3 mesi o più, di mutare ad un ritmo elevato. Il trattamento di questi pazienti cronici con remdesivir e plasma convalescente determina uno shift evolutivo della popolazione virale di contrasto alla risposta immunitaria, e la selezione di più varianti in competizione per il vantaggio evolutivo. La dinamica evolutiva come ipotizzata da Rambaut e coll., diversa da quelle delle infezioni tipiche, dovrebbe essere la seguente: - all'inizio a causa della debole risposta immunitaria naturale nei pazienti immunodepressi viene esercitata una minore pressione selettiva sul virus che può moltiplicare ed acquisire mutazioni; - successivamente il trattamento con siero convalescente con una concentrazione elevata di anticorpi effettuato dopo molte settimane di infezione cronica, determina una forte pressione selettiva su una più vasta popolazione con la selezione di una nuova popolazione virale, e ciò come osservato dai ricercatori del COG-UK conduce al successo di una combinazione di mutazioni che altrimenti non avrebbero visto la luce.

Trasmissibilità e patogenicità della variante VOC

Come accennato all'inizio, la variante VOC è caratterizzata da un tasso di crescita (e dunque trasmissibilità) superiore rispetto alle altre varianti, con un R_t aumentato di 0.4. Ma perché questa elevata trasmissibilità? I motivi sono da ricercare nel tipo di mutazioni come già descritto, in particolare di quelle che interessano gli aminoacidi della proteina Spike che i coronavirus utilizzano per agganciarsi alle cellule bersaglio ed è il target dei vaccini. Tuttavia non si può escludere che l'aumentata trasmissibilità di questa così come di altre varianti possa essere correlata non necessariamente ad un aumento dell'infettività di SARS-CoV-2 bensì al comportamento umano e cioè associata ad eventi di super-diffusione. ²⁵ Se in determinati contesti una variante è in grado di raggiungere più persone, è possibile che amplifichi la sua diffusione ed aumenti la frequenza dei casi di infezione rispetto al resto della popolazione virale (vantaggio evolutivo), ma tutto ciò per mere ragioni casuali-probabilistiche piuttosto che per espressione fenotipica di una fitness superiore in termini di trasmissibilità. Occorrono dunque più dati sperimentali sull'evoluzione della popolazioni virali e sul monitoraggio e significato biologico (trasmissibilità e patogenicità) di alcuni ceppi con una frequenza maggiore di



comparsa nella fase espansiva del virus, e dunque di crescita epidemica. Sull'ipotesi di aumentata trasmissibilità legata a mutazioni 'favorevoli' delle nuove varianti si possono citare due lavori: il primo pubblicato ad Ottobre 2020 che ha dimostrato come i criceti (animali di laboratorio più recettivi) infettati con la variante G614 di SARS-CoV-2 (che esprime la mutazione D614G nella proteina Spike), producono titoli infettivi più elevati nei lavaggi nasali e nella trachea, ma non nei polmoni, a sostegno delle prove cliniche che la mutazione aumenta le cariche virali nelle vie respiratorie superiori dei pazienti COVID-19 e favorisca la trasmissione. ²⁶ Questa ipotesi è confermata da uno studio preliminare condotto nel Regno Unito e pubblicato il 10 Dicembre 2020, il quale dimostra che pazienti infettati con la nuova variante N501Y tendono ad eliminare quantità maggiori di virus rispetto a quelli infettati con le precedenti. ²⁷ E' anche possibile che l'elevata carica virale nelle vie aeree superiori piuttosto che nei polmoni faciliti la dispersione del virus, ma non lo sviluppo delle forme gravi di malattia tipiche delle varianti precedenti. Riguardo al rumore mediatico eccessivo su una presunta maggiore patogenicità delle variante VOC, a giudicare dai dati inglesi con migliaia di casi, questa ipotesi non è supportata da una maggiore incidenza dei casi con grave sintomatologia grave o dei tassi aumentati di ospedalizzazione e decessi. ²⁸ C'è da osservare tuttavia che VOC presenta anche la mutazione D614G che ha sostituito il ceppo SARS-CoV-2 iniziale identificato in Cina ed a giugno 2020 è diventata la forma dominante del virus circolante a livello globale.¹ Questa mutazione è stata associata sia negli animali ²⁹ che colture cellulari ³⁰ ad una maggiore trasmissibilità. Spingendoci oltre possiamo ipotizzare l'incremento di infettività o trasmissibilità di VOC nel Regno Unito sia il risultato di un lavoro sinergico delle due mutazioni (N501Y e D614G).

L'altra variante Sudafricana 501.V2

Una variante simile chiamata 501.V2, che si distingue per elevata trasmissibilità e maggiore carica virale, circola molto più velocemente in Sud Africa dove da metà Novembre 2020 rappresenta quasi il 90% delle nuove infezioni da COVID-19 nella provincia Occidentale del paese. ³¹ Sono stati segnalati casi isolati di 501.V2 anche in Australia, Gran Bretagna, Giappone e Svizzera. Rispetto ai ceppi precedenti, 501.V2 presenta un numero insolitamente alto di mutazioni (15) di cui 9 interessano il sito di legame della proteina Spike con il recettore ACE2, primo target della risposta immunitaria. Difatti dei 182 genomi presentati a GISAIID, l'89% ha tre mutazioni significative della proteina Spike; N501Y, K417N e E484K. La mutazione N501Y è condivisa con la variante VOC e con le varianti isolate in Australia, mentre le mutazioni K417N e E484K (K e E sono gli aminoacidi lisina e acido glutammico) non sono presenti nella variante inglese VOC. In particolare la mutazione E484K ed le modifiche nel dominio N-terminale della proteina S,



quest'ultime condivise anche con VOC, potrebbero influenzare il riconoscimento da parte degli anticorpi neutralizzanti generati dai vaccini ed consentire al virus di evadere la risposta immunitaria. Esperimenti ad alto rendimento hanno dimostrato che le tre mutazioni del sito di legame del recettore Spike (K417N, E484K e N501Y) consentono un legame più stretto con il recettore per effetto di cambiamento nelle proprietà chimiche causate dalla sostituzione degli aminoacidi.

Reinfezioni e impatto di VOC su immunità e vaccini

Si è molto discusso di possibili reinfezioni con le nuove varianti SARS-CoV-2. Gli esempi non mancano come le reinfezioni causate dalla mutazione D614G ³² e N501Y. ³³ La ricerca deve ancora far luce sulle funzioni biologiche delle nuove varianti di cui c'è ancora incertezza riguardo alla loro reale virulenza, trasmissibilità e suscettibilità ai vaccini. Il *New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group* del Regno Unito in un rapporto di Dicembre 2020, stima che dei 915 pazienti con la variante VOC quattro sono probabili reinfezioni, ma sottolinea la necessità di ulteriori analisi per confrontare questo tasso di reinfezione con set di dati comparabili. ³⁴

Riguardo ai vaccini al momento esiste un ampio consenso tra gli esperti sulla loro efficacia protettiva. ³⁵ Per ragionare su dati più certi si dovrà attendere la copertura vaccinale di gran parte della popolazione o i risultati di studi sperimentali ancora in corso. I produttori di vaccini in India e Cina stanno studiando se i loro vaccini COVID-19 (rispettivamente Covaxin e Sinopharm), recentemente approvati per l'emergenza, siano efficaci contro la variante VOC, attualmente in circolazione anche in India. Questi vaccini diversamente da quelli a RNA, utilizzano il virus intero inattivato. I ricercatori indiani hanno anche teorizzato che il vaccino a virus intero sia più performante nei confronti delle nuove varianti rispetto a quelli che si basano sulla proteina Spike del virus (es. Pfizer e BioNtech, Moderna e Oxford-AstraZeneca).³⁶

Sebbene ancora sul terreno teorico, è facile immaginare che se una variante sfugge alla risposta immunitaria diretta contro la proteina Spike, non potrebbe fare lo stesso nel caso di un vaccino a virus inattivato che stimola la produzione di anticorpi diretti su altre parti vulnerabili del virus. La Cina ha già pubblicato i risultati di uno studio che dimostra come gli anticorpi prodotti da scimmie e persone vaccinate sono in grado di neutralizzare la variante. Sappiamo che i vaccini stimolano la produzione di livelli elevati di anticorpi neutralizzanti diretti verso molte regioni della proteina Spike, e, in teoria, l'immunità indotta dal vaccino è spesso più forte e più specifica dell'immunità acquisita naturalmente, è improbabile dunque che una singola mutazione possa renderli meno efficaci. Inoltre non dimentichiamo che la risposta immunitaria si avvale dell'atra arma rappresentata dall'immunità cellulo-mediata (linfociti T). Un'ulteriore



considerazione a supporto

della protezione vaccinale è relativa ai trials di fase 3 del vaccino Astra Zeneca, i cui dati pubblicati si riferiscono al periodo fino al 4 novembre, una finestra che copre e supera quella relativa alla circolazione di VOC a partire già dal 20 settembre con i picchi poi a dicembre. In questo periodo non si sono avuti problemi con il vaccino, il che potrebbe escludere un effetto di VOC sull'efficacia dei vaccini approvati o in via di approvazione. Uno studio pubblicato a Gennaio 2021 in *preprint*, e dunque non ancora sottoposto a *peer review*, ha dimostrato che gli anticorpi isolati da persone vaccinate con il vaccino ad mRNA di Pfizer-BioNTech sono riusciti a neutralizzare SARS-CoV-2 con o senza la mutazione N501Y nella proteina Spike. ³⁷ Un dato interessante inoltre è che le mutazioni D614G e N501Y che aumentano l'infettività e la trasmissibilità di SARS-CoV-2 promuovono anche un'apertura della proteina Spike del virus che rende il coronavirus più vulnerabile nei confronti del legame ed effetto degli anticorpi neutralizzanti. ³⁸ In sostanza SARS-CoV-2 con la mutazione D614G è più contagioso ma anche più vulnerabile alla neutralizzazione degli anticorpi rispetto al ceppo originale SARS-CoV-2. Lo stesso meccanismo di apertura si verifica per la variante con la mutazione N501Y. ²³

Riguardo invece alla variante Sud africana 501.V2, meno confortanti sono i risultati dello studio condotto dall'immunologo Rino Rappuoli, della Fondazione Toscana Life Sciences che dimostrano come la mutazione E484K eserciti un effetto protettivo del virus nei confronti della risposta immunitaria. ³⁹ L'obiettivo dello studio era di selezionare le mutazioni che consentono a SARS-CoV-2 di eludere il diverso repertorio di anticorpi generati in risposta all'infezione. SARS-CoV-2 è stato dunque coltivato in presenza di bassi livelli di siero convalescente di un paziente. Dopo tre mesi il virus è riuscito ad acquisire tre mutazioni divenendo resistente agli effetti del siero: la mutazione E484K ed i cambiamenti del dominio N-terminale trovati sia nella variante 501.V2 che di quella inglese. Questi risultati potrebbero essere letti in relazione ad una ridotta efficacia dei vaccini e dell'immunità naturale. Da un lavoro più recente sulla mappatura delle mutazioni di SARS-CoV-2 è emerso che quelle che riducono maggiormente il legame degli anticorpi si verificano di solito in pochi siti della regione RBD. Tra questi c'è proprio il sito E484 le cui mutazioni, incluse quelle delle varianti emergenti in Sud Africa e Brasile, hanno determinato una riduzione di più di 10 volte l'effetto neutralizzante di alcuni sieri. ⁴⁰

Di fronte a queste incertezze ed in attesa che la ricerca possa fornire ulteriori evidenze e risultati più confortanti sul fronte della protezione vaccinale, la buona notizia è che la tecnologia utilizzata per la costruzione dei vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna con la piattaforma mRNA, consente di modificare in modo agevole e rapido la sequenza genomica dell'RNA messaggero e dunque modificare e aggiornare i vaccini convenzionali. In sostanza si tratta di scambiare il



codice genetico in modo da istruire le cellule a creare una proteina Spike come

quelle delle nuove varianti. Lo svantaggio consisterebbe nella conduzione di trials e nuove campagne di vaccinazioni, ma per ora sembra essere un problema nel futuro e non nel presente.

Riferimenti

1. WHO, SARS-CoV-2 Variant – United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Disease Outbreak News, 21 December 2020.
2. ECDC, 2020, Threat Assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom:
3. Jacqui Wise, Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK, *BMJ* 2020;371:m4857.
4. PHE. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant-Variant of Concern 202012/01, Technical briefing 2, 21 December, 2020.
5. Nicholas Davies *et coll.*, Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England, CMMID Repository, 31/12/20.
6. Imperial College of London, Report 42 - Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, 31 December 2020.
7. Enrico Bussi, La variante inglese, *Cattivi Scienziati*, 21 Dicembre, 2020.
8. *The Guardian*, Covid: England told to prepare for worst weeks of pandemic , 11 January, 2021.
9. *The Economist*, The pandemic, Britain's vaccine roll-out races the covid-19 virus, Jan 7th, 2021.
10. WHO, SARS-CoV-2 Variants, Disease Outbreak News, 31 December 2020.
11. ISS, <https://www.iss.it/coronavirus>.
12. GISAID: <https://www.gisaid.org/>.
13. Wales online: New Covid spreading since November 18 as stats show where it is now, <https://www.walesonline.co.uk/news/uk-news/new-covid-spreading-november-18-19505122>.
14. WHO/Europe: Statement – COVID-19: a challenging start to 2021, new COVID-19 variants and promising vaccine progress, Statement by Dr Hans Henri P. Kluge, WHO Regional Director for Europe Copenhagen, 7 January 2021.
15. COVID-19 Genomics UK Consortium; <https://www.cogconsortium.uk/>.
16. New and Emerging Respiratory Virus Threat Advisory Group (NERVTAG); <https://www.gov.uk/government/groups/new-and-emerging-respiratory-virus-threats-advisory-group>.
17. Andrew Rambaut et al., Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations, Dec, 2020.
18. van Dorp, L., et al., No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Nat Commun* 11, 5986 (2020).
19. NERVTAG, Expert reaction to brief summary of NERVTAG opinion from the NERVTAG meeting on SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01, 20 December 2020.
20. Tyler N. Starr, et al., Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding, *bioRxiv*. Preprint. 2020 Jun 17.
21. Alessandro M Carabelli and David L Robertson, ICOG UK, SARS-CoV-2 mutations, the science behind the mink case, 9 November, 2020. .
22. SA Kemp et al., Neutralising antibodies drive Spike mediated SARS-CoV-2 evasion, *MedRxiv*, December, 19, 2020.
23. Hongjing Gu et al., Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy, *Science* 25 Sep 2020: Vol. 369, Issue 6511.
24. Michael Kidd et al., S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR, *MedRxiv*, December 27, 2020.
25. <https://www.bbc.com/news/health-55308211>



26. Jessica A. Plante et al., Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness, Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* (2020).
27. Michael Kidd et al., S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR, *MedRxiv*, December 27, 2020.
28. GOV-UK, Statement from Chief Medical Officer, Professor Chris Whitty, about new strain of COVID-19, 19 December 2020.
29. Yixuan J. Hou et al., et al., SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo, *Science* 18 Dec 2020:Vol. 370, Issue 6523.
30. Shin Jie Yong, What the D614G Mutation Means for Covid-19 Spread, Fatality, Treatment, and Vaccine, *Medium*, 31 July, 2020.
31. Houriiyah Tegally et al., Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa, *medRxiv preprint*, 22 December, 2020.
32. Derek Larson et al., A Case of Early Reinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1436, 19 September, 2020.
33. David Harrington et al., Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01, *Clinical Infectious Diseases*, ciab014, 9 January, 2021.
34. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group, NERVTAG meeting on SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01, 18 December 2020.
35. Jacqui Wise, Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK, *BMJ*, 2020; 371.
36. *The Print*, Covaxin approved as it's more likely to act against mutant Covid strain, says ICMR chief, January 3, 2021.
37. Xuping Xie et al., Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera, *Biorxiv*, January 07, 2021.
38. Drew Weissman et al., D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization, *Science direct*, 1 December 2020.
39. Emanuele Andreano, e col., SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma, *Biorxiv*, December 28, 2020.
40. Allison J. Greaney et al., Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies, *Biorxiv*, January 04, 2021.