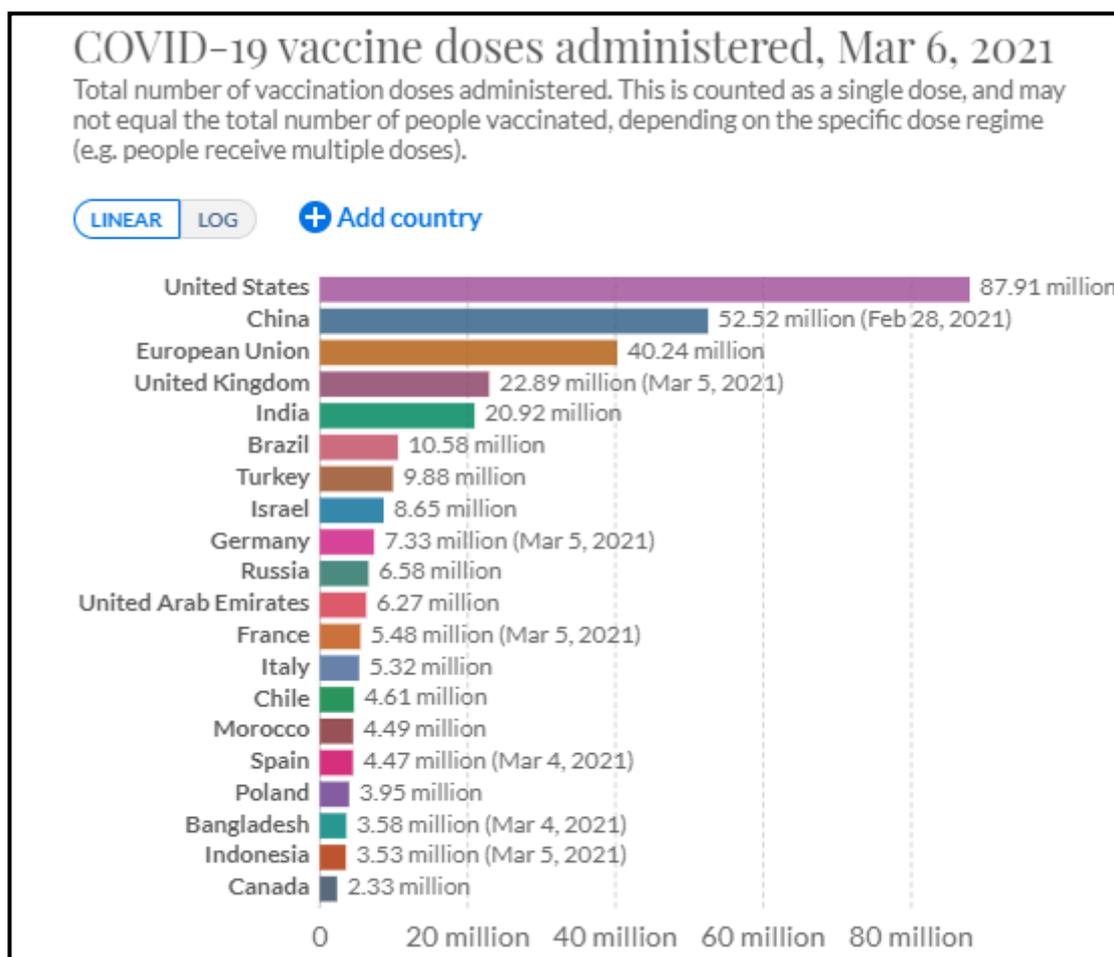


Tullio Prestileo

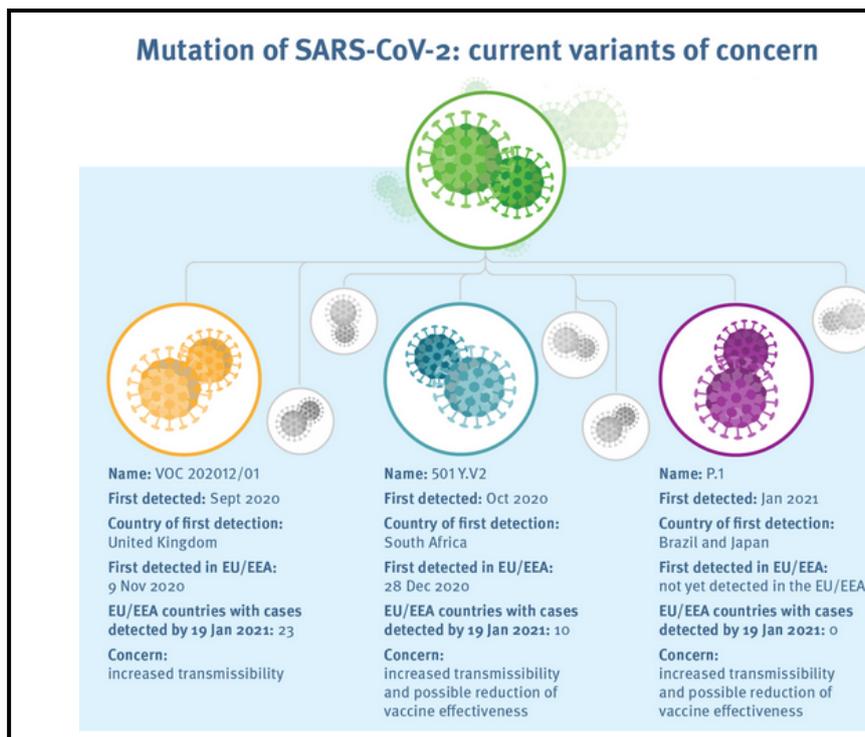
## COVID-19: varianti virali ed efficacia del vaccino. Problemi e soluzioni

Negli USA, l'attuale accelerazione della campagna vaccinale anti COVID-19 ha prodotto, alla fine di febbraio, la vaccinazione di oltre 48 milioni di persone che hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino. A questi ritmi gli Stati Uniti potrebbero essere in grado di tornare alla vita libera da SARS COV-2 entro la fine dell'anno in corso. Nel vecchio continente la situazione mette in evidenza una limitata efficienza del sistema sanitario con un numero di persone vaccinate sensibilmente più basso. Cina e Regno Unito, al contrario, sembrano aver intrapreso strategie di vaccinazione più rapide ed efficienti (vedi figura n° 1).



**Figura n° 1: COVID: Soggetti vaccinati nel mondo al Marzo 2021**

Tuttavia, uno scenario che potrebbe influire negativamente sul successo di questa strategia è rappresentato dallo sviluppo e dalla diffusione di varianti virali resistenti agli anticorpi neutralizzanti prodotti dal vaccino (vedi figura n°2).



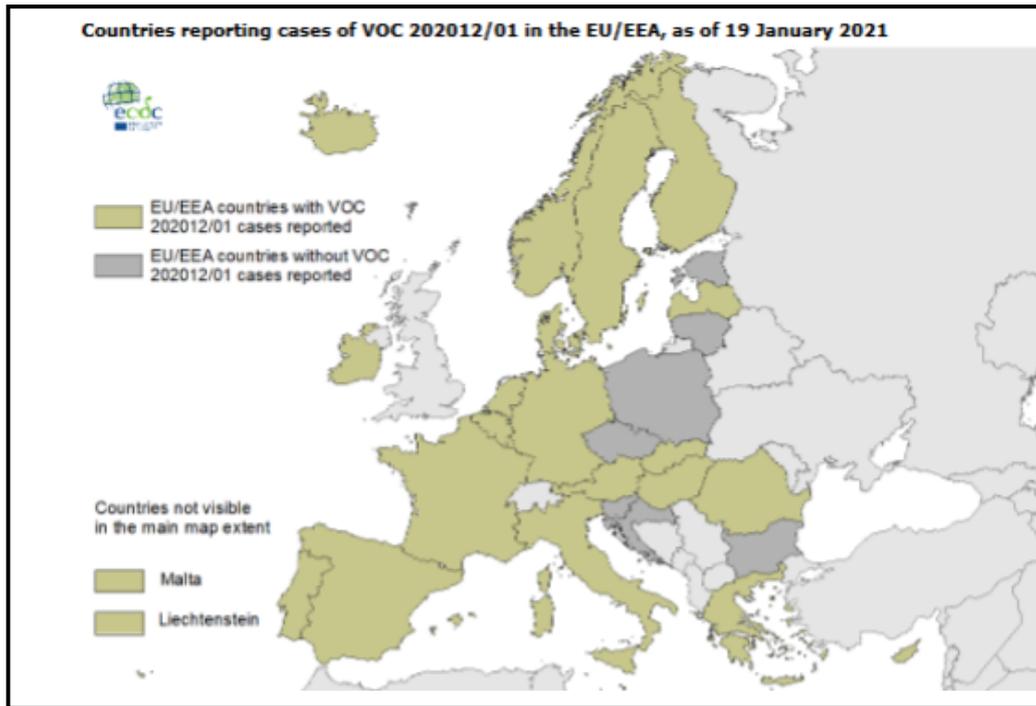
**Figura n° 2: SARS COV-2: varianti UK, sud Africana e Brasiliana**

Pertanto, se da una parte, appare necessaria ed indispensabile una forte accelerazione delle campagne vaccinali in Italia e nel resto del mondo; dall'altra bisogna valutare le possibili strategie per ridurre al minimo i potenziali effetti relativi allo sviluppo dei ceppi mutanti e delle quasi specie virali e, contestualmente, massimizzare il beneficio dei vaccini in atto e nel futuro.

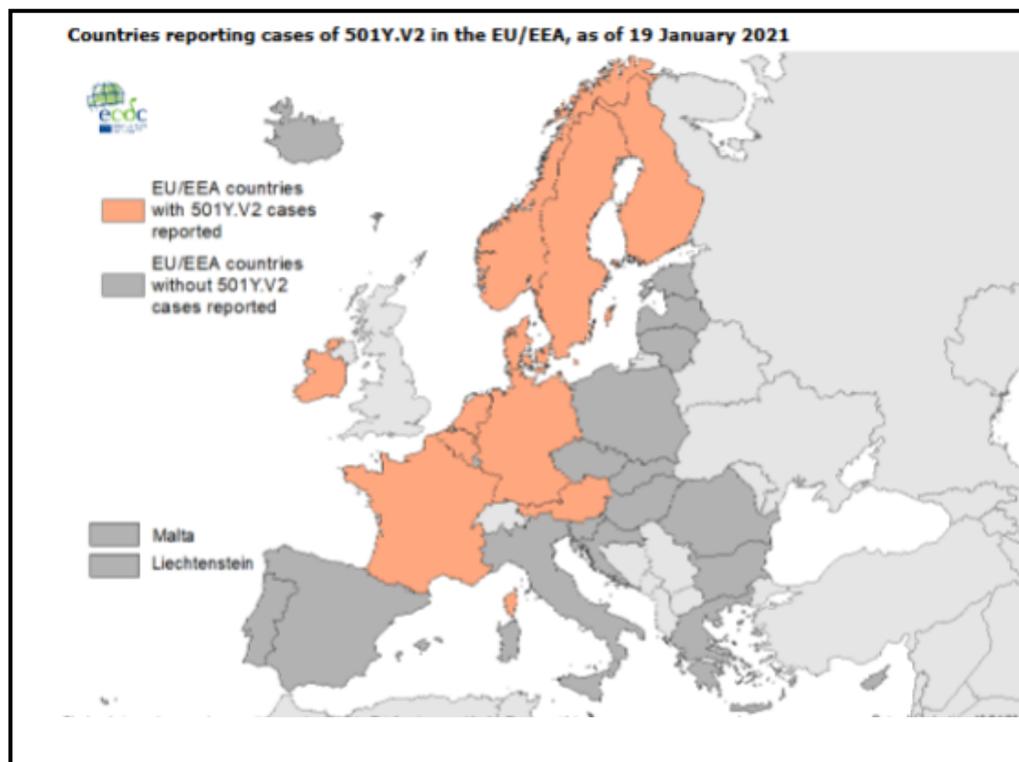
Il problema delle varianti virali è diventato significativo a partire dal secondo semestre del 2020. Due categorie di varianti hanno implicazioni diverse per l'efficacia del vaccino.

La prima categoria comprende varianti che si presentano quando i virus, come SARS COV-2, si replicano efficacemente nelle persone determinando, a causa di non efficaci misure di prevenzione, una forte rapidità di diffusione. Ciò rappresenta una condizione biologicamente ideale per il virus che, pertanto, potrà diffondersi più rapidamente tra la popolazione. Ciò è accaduto durante la primavera del 2020, quando la variante D614G è diventata la varietà dominante in tutto il mondo. Lo stesso fenomeno si è verificato con il ceppo B.1.1.7 rilevato per la prima volta nel Regno Unito (variante inglese). Il ceppo B.1.1.7 è più contagioso e si prevede che presto dominerà la pandemia statunitense. Tuttavia, le due varianti (D614G e B.1.1.7) non mostrano particolari meccanismi di resistenza ai vaccini attualmente disponibili (Pfizer, Moderna, AstraZeneca) (1,2).

La seconda categoria comprende varianti che potrebbero determinare severe criticità e limiti per l'efficacia degli attuali vaccini disponibili. Si tratta dalle quasi specie virali B.1.351 (isolate per la prima volta in Sud Africa) e P.1 (isolato inizialmente in Brasile) (vedi figura 3 e 4).



**Figura n°3: Diffusione europea della variante sud africana al 19 gennaio 2021**



**Figura n°4: Diffusione europea della variante brasiliana al 19 gennaio 2021**

Questi virus hanno sviluppato mutazioni sotto la pressione selettiva determinata da una persistente e massiva replicazione virale in soggetti con debole produzione degli anticorpi neutralizzanti

come, per esempio, nei soggetti con prolungata storia di infezione, osservata, soprattutto, nei pazienti immunodepressi (3).

Indipendentemente dal fatto che gli anticorpi neutralizzanti siano indotti dall'infezione o dalla vaccinazione, generalmente viene prodotta una forte risposta anticorpale neutralizzante con l'obiettivo di sopprimere la replicazione del virus. Al contrario, una debole risposta anticorpale crea una condizione che favorisce le mutazioni virali attraverso le quali il virus può sfuggire alla risposta immunitaria incrementando la sua capacità di replicazione (4,5). La combinazione di un elevato tasso di replicazione virale e di un livello non ottimale di anticorpi neutralizzanti costituisce l'ambiente ideale per lo sviluppo di ceppi virali resistenti ed altamente diffusivi (3,4). Per quanto possibile, questo scenario dovrebbe essere evitato attraverso un programma di vaccinazione da praticare in tempi assai ristretti in modo da creare un vero e proprio muro invalicabile, indispensabile per bloccare la circolazione del virus (immunità di gregge).

Dati della letteratura scientifica internazionale mostrano una sostanziale efficacia dei vaccini attualmente disponibili, anche nei confronti della variante inglese. Tuttavia, in uno studio specifico (6), il vaccino AstraZeneca si è rivelato di limitata efficacia nei confronti della variante B.1.351. Gli scienziati, all'unisono, sono concordi nel sollecitare specifici programmi di sequenziamento ed identificazione virale per una corretta ed efficace strategia vaccinale e di contenimento della circolazione delle diverse quasi specie virali.

I vaccini attualmente disponibili (vedi tabella n°1) prevedono, per lo più, una doppia somministrazione dal momento che dopo la prima somministrazione la produzione di anticorpi neutralizzanti non raggiunge livelli ottenuti dopo la seconda somministrazione di vaccino (7,8). A questo proposito sembra necessario mettere in evidenza lo scenario determinato dalle persone che contraggono l'infezione dopo la prima dose di vaccino. In questi casi il virus può replicarsi nel contesto di un livello subottimale di anticorpi neutralizzanti, situazione in cui possono emergere varianti resistenti (4). Questa evidenza sta ponendo, da una parte, la raccomandazione di ridurre l'intervallo temporale tra la prima e la seconda dose di vaccino; dall'altra, viene proposta la vaccinazione con una sola dose di vaccino alle persone che hanno contratto l'infezione per aumentare rapidamente i titoli degli anticorpi neutralizzanti a livelli molto alti e protettivi (9). Nell'ambito del panorama dei vaccini in fase attuale di sperimentazione clinica un ruolo importante sembra essere rappresentato da una singola dose del vaccino cubano ricombinante dimerico-RBD FINLAY-FR-1A. Recentemente è stato condotto uno studio clinico preliminare, su 30 convalescenti COVID-19, per testarne la capacità di aumentare l'immunità naturale (10). Lo studio ha dimostrato: a) un eccellente profilo di sicurezza un mese dopo la vaccinazione per tutti i partecipanti, simile a quello precedentemente riscontrato durante la vaccinazione di individui mai venuti a contatto con SARS COV 2; b) che una singola dose di vaccino induce un aumento di almeno 20 volte superiore rispetto alla risposta anticorpale una settimana dopo la vaccinazione e una neutralizzazione del virus 4 volte superiore rispetto alla mediana ottenuta per il pannello di siero convalescente cubano. Questi risultati preliminari ma assai incoraggianti suggeriscono l'avvio di una sperimentazione di fase II al fine di stabilire un protocollo di vaccinazione generale per i convalescenti. Un ulteriore passo in avanti potrebbe anche essere rappresentato dal vaccino in singola dose, come quello prodotto dalla Johnson & Johnson (vaccino vettoriale adenovirus) che ha recentemente ricevuto l'autorizzazione dalla Food and Drug Administration statunitense. Tuttavia, ad oggi, la singola dose nel paziente mai venuto a contatto con il virus potrebbe determinare una limitata efficacia temporale per la quale si potrebbe ipotizzare l'uso solo nei giovani che, in massima parte, non sviluppano malattia e presentano una minore replicazione virale. Meno il virus si replica, meno è probabile che si sviluppino virus resistenti al vaccino. Per confermare o smentire questo scenario, si rendono indispensabili studi specifici sulla carica virale nei soggetti con infezione al fine di poter valutare la strategia vaccinale per gruppi di età.

**Quale tecnologia utilizzano i principali vaccini contro SARS-CoV-2?**

- Vaccini a vettore virale  
Jansen-Johnson & Johnson (singola dose)  
Oxford-AstraZeneca (doppia dose)  
Gamaleya Research Institute
- Vaccino proteico  
Novavax
- Vaccini a RNA  
Pfizer-BioNTech  
Moderna  
CureVac

**Tabella n°1: Tipologie di vaccini attualmente disponibili**

Dopo l'analisi delle varianti e delle possibili strategie vaccinali presenti e future, è indispensabile descrivere la preoccupazione correlata ad un numero significativo di persone che rifiuta di ricevere un vaccino potenzialmente meno efficace di altri già approvati. La raccomandazione attuale, scaturita dai dati di letteratura scientifica è quella di accettare qualunque vaccino approvato dal momento che, in ogni caso, rappresenta una barriera di protezione per il singolo e per la collettività. In pratica, bisogna innalzare un muro di protezione per limitare, il più efficacemente possibile, la diffusione dell'infezione. Tutto ciò con la possibile prospettiva di utilizzare una combinazione di diversi vaccini, altro possibile approccio, da valutare attraverso studi ad hoc, che potrebbe migliorare la flessibilità immunitaria e le prestazioni complessive del vaccino.

In questo già difficile scenario si pone un ulteriore quesito: le persone vaccinate possono contrarre l'infezione, non sviluppare malattia ma diventare veicolo di contagio? Si tratta di una domanda piuttosto importante, alla quale la comunità scientifica non possiede ancora una risposta chiara e definitiva. Recentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità, in un recente rapporto sul funzionamento dei vaccini, ha sottolineato come la maggior parte di essi abbiano principalmente lo scopo di prevenire le malattie, e non necessariamente di proteggere dalle infezioni. In alcuni casi, come per esempio i vaccini contro l'infezione da Virus dell'epatite A (HAV) o contro il Papillomavirus umano (HPV), è stata dimostrata una efficacia sia contro la malattia che contro l'infezione. Solo in questi casi si ottiene una doppia protezione che viene definita immunità sterile. La suscettibilità ad una reinfezione pone altri 2 quesiti: quale è la durata dell'immunità? E' possibile reinfettarsi? A distanza di alcuni mesi dall'inizio della pandemia, vi sono ormai molteplici evidenze di pazienti che si sono reinfettati ad alcuni mesi di distanza dalla prima infezione. Il primo caso di reinfezione è stato documentato a Hong Kong, e riguarda una persona che a distanza di 142 giorni dalla prima infezione, è stata reinfettata da un ceppo di virus diverso da quello che aveva innescato la prima infezione. La possibilità che chi ha contratto l'infezione durante la prima ondata possa reinfettarsi ad opera di una variante potrebbe essere una delle cause del recente notevole incremento dei casi a Manaus, nella regione brasiliana delle Amazonas, dove circolano sia la variante B.1.1.7 che la variante P.1, e dove si stimava che il 76% della popolazione si fosse infettata durante la prima ondata. Tra le altre possibili cause individuate dai ricercatori per questo così elevato numero di casi, viene riportata la progressiva riduzione dell'immunità per le infezioni avvenute anche sette o otto mesi prima e la maggiore trasmissibilità delle nuove varianti, che richiederebbe una

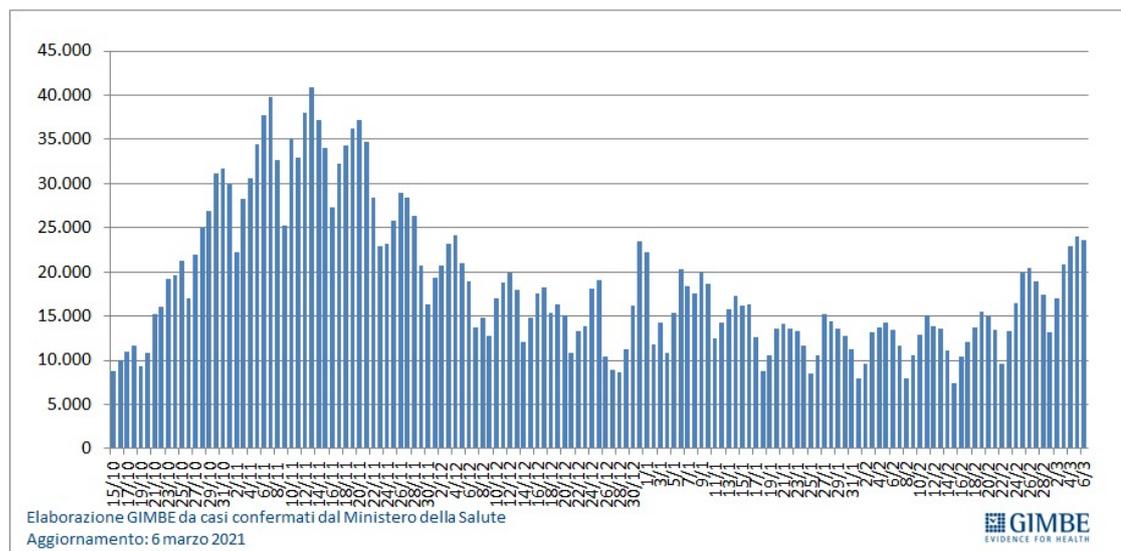
percentuale di immunità di gruppo superiore a quella (67%) teoricamente necessaria per un virus con il tasso di infettività del ceppo originario del virus.

Situazione epidemiologica in Italia, aggiornata al 6 marzo 2021 (vedi figura n°5a): il numero di nuove infezioni è di 23.633, con un andamento che mette in evidenza un incremento delle nuove diagnosi giornaliere (vedi figura n°5b). Il dato epidemiologico sembra coerente alla maggiore circolazione e diffusione delle varianti virali che, se da un lato possiedono un minor indice di morbilità, dall'altro determinano un incremento del numero assoluto di soggetti infetti che richiedono ricovero ordinario o in terapia intensiva (vedi figure n°5a, 5c).



**Figura n°5a: situazione epidemiologica italiana al 6 marzo 2021**

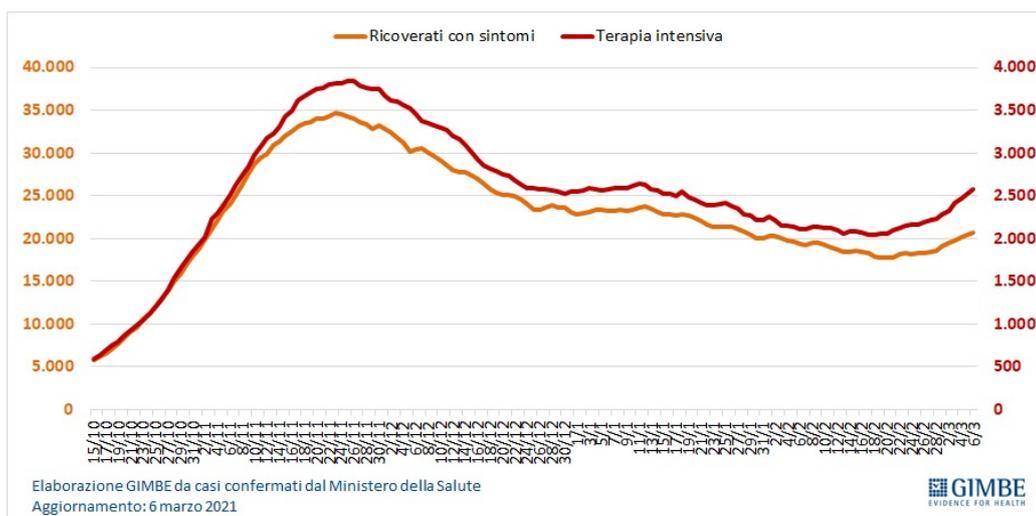
Il grafico illustra i nuovi casi giornalieri di infezione da Coronavirus in Italia a partire dal 1 settembre 2020.



**Figura n°5b: andamento giornaliero delle nuove diagnosi**

**Trend ricoverati con sintomi e in terapia intensiva**

Il grafico mostra l'andamento dei ricoverati in area non critica e in terapia intensiva di pazienti positivi a COVID-19 in Italia.

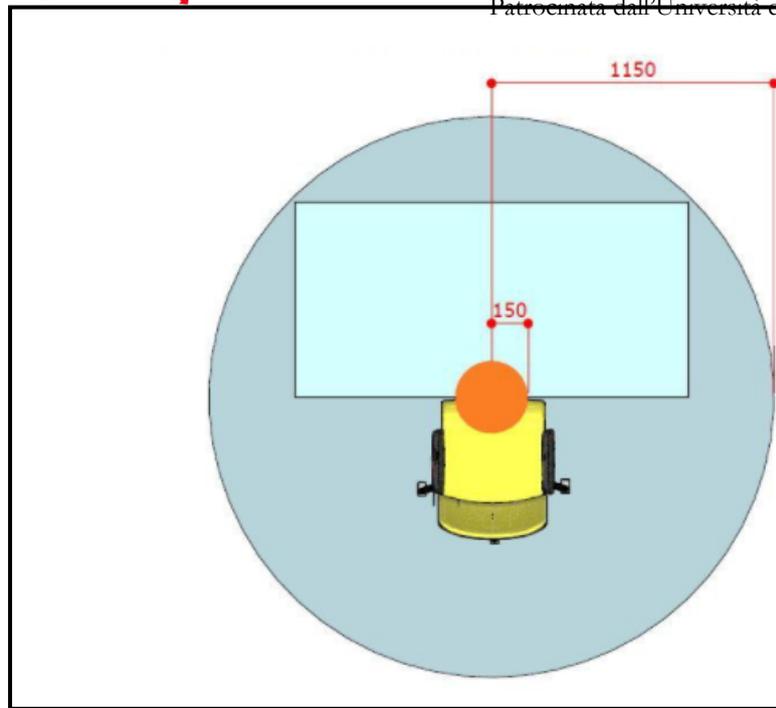


**Figura n°5c: andamento dei ricoveri ordinari e in terapia intensiva**

Lo scenario descritto non può che sottolineare, ancora oggi, l'importanza delle tre regole basilari di prevenzione:

1. **Uso della mascherina**, quando indicato: è obbligatorio avere sempre con sé le mascherine. Queste dovranno essere indossate nei luoghi al chiuso diversi dalle abitazioni private e anche in tutti i luoghi all'aperto, ad eccezione dei casi in cui, per le caratteristiche del luogo o per le circostanze di fatto, sia garantita in modo continuativo la condizione di isolamento rispetto a persone non conviventi. Restano esclusi dall'obbligo di indossare la mascherina i bambini di età inferiore ai sei anni, le persone con patologie o disabilità incompatibili con l'uso della mascherina e coloro che, per interagire con questi ultimi, versino nella stessa incompatibilità. Inoltre, l'uso della mascherina non sarà obbligatorio durante lo svolgimento dell'attività sportiva all'aperto.

2. **Distanziamento interpersonale**: La raccomandazione viene meglio precisata per i luoghi chiusi e di lavoro. In questi casi, il principio basilare definisce un'area di distanziamento fisico, da mantenere libera intorno ad ogni individuo, definita da una circonferenza minima di 1150 mm di raggio, con centro il viso dell'individuo. Tale area è composta da un cerchio interno di raggio 150 mm, che rappresenta la testa e i suoi possibili movimenti, ed una corona circolare esterna, di ampiezza 1000 mm aggiuntivi, che rappresenta l'area di distanziamento minima (vedi figura 6). Inoltre l'area di distanziamento di un individuo è sovrapponibile con quella di un individuo vicino, purché non si sovrapponga al cerchio interno che rappresenta la testa. In questo modo la distanza interpersonale minima di 1 metro viene assicurata. Il distanziamento viene applicato a situazioni nelle quali la prossimità tra due individui non sia occasionale, ma sia prevedibile che il tempo di permanenza in condizioni di prossimità si prolunghi per la durata dell'attività lavorativa da svolgere, aumentando così le probabilità che si verifichino situazioni di contatto stretto.



**Figura n° 6: misure del distanziamento sociale**

3. **Igiene delle mani:** Per il lavaggio delle mani è sufficiente il comune sapone. In assenza di acqua, si può ricorrere alle soluzioni igienizzanti a base alcolica. Bastano tra i 40 e 60 secondi e questi semplici movimenti raccomandati dall'Organizzazione Mondiale per la Sanità:

Bagna bene le mani con l'acqua

Applica una quantità di sapone sufficiente per coprire tutta la superficie delle mani

Friziona bene le mani palmo contro palmo

Friziona il palmo sinistro sopra il dorso destro intrecciando le dita tra loro e viceversa

Friziona il dorso delle dita contro il palmo opposto tenendo le dita strette tra loro

Friziona le mani palmo contro palmo avanti e indietro intrecciando le dita della mano destra incrociate con quelle della sinistra

Friziona il pollice destro mantenendolo stretto nel palmo della mano sinistra e viceversa

Friziona ruotando avanti e indietro le dita della mano destra strette tra loro nel palmo della mano sinistra e viceversa

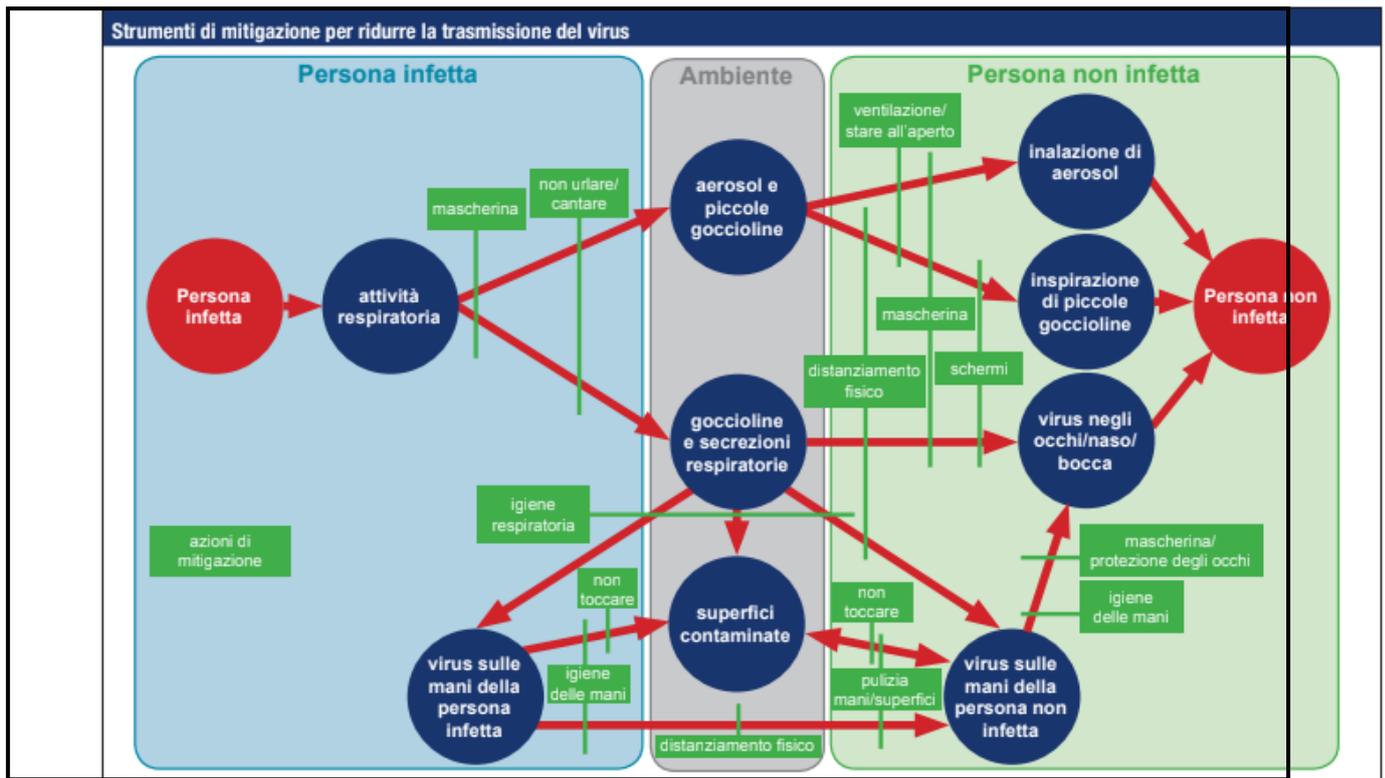
Friziona il polso ruotando avanti e indietro le dita della mano destra strette tra loro sul polso sinistro e ripeti per il polso destro

Sciacqua accuratamente le mani con l'acqua

Asciuga accuratamente le mani con una salvietta monouso

Usa la salvietta monouso per chiudere il rubinetto.

Per chiudere la rassegna sulle raccomandazioni per la prevenzione, sembra opportuno porre l'attenzione allo schema proposto dallo Scientific Advisory Group for Emergencies (SAGE), UK Government, lo scorso 23 dicembre 2020 (vedi figura n°7)



**Figura n° 7: strumenti di mitigazione per contenere la diffusione di SARS COV-2**

Con ogni probabilità tutti noi abbiamo pensato che ad un anno dall'inizio della pandemia, COVID-19 sarebbe stato solo un brutto e complicato ricordo. La speranza di sconfiggere SARS COV-2 è aumentata con l'introduzione dei vaccini che, come è stato riportato, contribuiscono grandemente a contrastare la diffusione del virus. Tuttavia restano ancora due imperativi categorici da rispettare: applicare procedure di vaccinazione rapide per evitare lo sviluppo e la diffusione di nuovi ceppi varianti e mantenere le tre regole d'oro per garantire a noi stessi ed alla collettività di evitare l'infezione.

Pertanto, sia chiaro, Istituzioni e Singoli Individui sono chiamati a fare la propria parte.

( 8 marzo 2021)

## Bibliografia

1. Shen X, Tang H, McDanal C, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines. *bioRxiv*. Published online January 29, 2021. doi:10.1101/2021.01.27.428516 PubMed Google Scholar
2. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, et al. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv*. Published online February 18, 2021. doi:10.1101/2021.02.14.21251704 PubMed Google Scholar
3. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*. Published online February 5, 2021. doi:10.1038/s41586-021-03291-y PubMed Google Scholar
4. Saad-Roy CM, Morris SE, Metcalf CJE, et al. Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimes. *medRxiv*. Published online February 3, 2021. doi:10.1101/2021.02.01.21250944 PubMed Google Scholar
5. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 vaccines. *JAMA*. Published online February 26, 2021. doi:10.1001/Jama.2021.3199
6. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv*. Published online February 12, 2021. doi:10.1101/2021.02.10.21251247 Google Scholar
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389 PubMed Google Scholar Crossref
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577 PubMed Google Scholar Crossref
9. Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1. *medRxiv*. Published online February 8, 2021. doi:10.1101/2021.02.05.21251182 Google Scholar
10. Arturo Chang-Montegudo, View ORCID ProfileRolando Ochoa-Azze, Yanet Climent-Ruiz et al. for The Soberana 01B Clinical Trial team: A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A dimeric-RBD recombinant vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with excellent safety profile. A preliminary report of an open-label phase 1 clinical trial. *Medxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252091>

## Siti consigliati:

- Ministero della Salute
- Istituto Nazionale di Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" Roma
- European Center for Diseases Control
- Organizzazione Mondiale della Sanità
- GIMBE, evidence for health



**In memoria di Lelio Giannetto, musicista  
Morto di Covid-19 a Palermo  
il 19 dicembre 2020 a 59 anni**