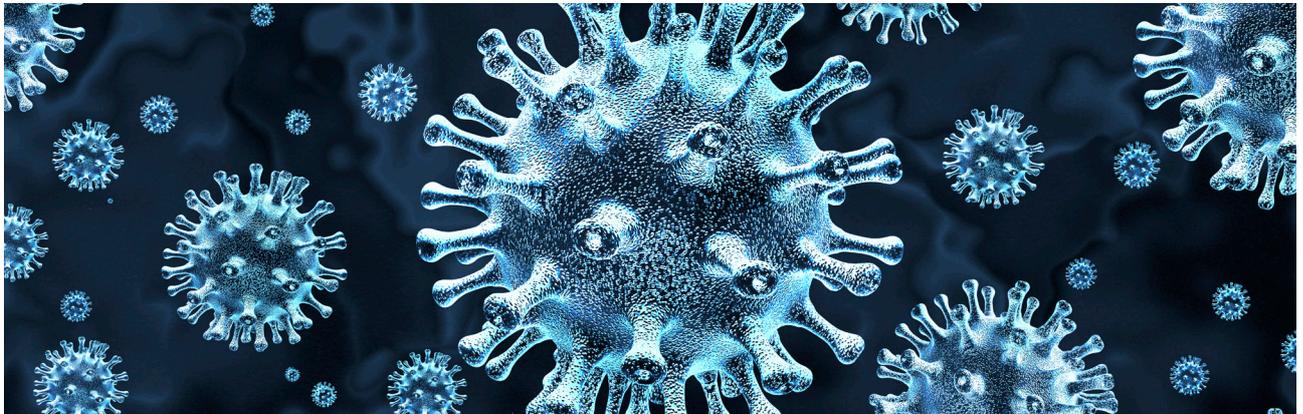




## Varianti e mutazioni del virus SARS-CoV-2: qual è la situazione?



Nel tempo tutti i virus subiscono cambiamenti casuali delle loro sequenze genomiche; tali cambiamenti sono detti «mutazioni». Alcune mutazioni non producono alcun effetto, mentre altre cambiano una proteina virale senza modificare le proprietà e il comportamento del virus. Ma di tanto in tanto si verifica una mutazione che dà un vantaggio al virus, ad esempio aiutandolo a infettare meglio le cellule o proteggendolo dal sistema immunitario.

L'evoluzione delle sequenze del virus SARS-CoV-2 non è diversa. Acquisisce tipicamente 1-2 mutazioni al mese (in confronto, il virus dell'influenza le acquisisce due volte più velocemente). Attualmente sono conosciute più di 100 varianti diverse di SARS-CoV-2, derivate dalla variante «Wuhan 1», considerata quella originale. Nella maggior parte dei casi queste varianti non hanno un significato medico particolare, ma vengono seguite per comprendere meglio l'epidemiologia, ad esempio per tracciare le vie di trasmissione del virus. Tuttavia di recente sono comparse tre varianti che attirano l'attenzione dei professionisti della salute, dei media e del pubblico.

### Variants of concern (VoC)

La prima ad attirare la nostra attenzione è stata la «**variante inglese**», il cui nome corretto è **B1.1.7**. Contiene in tutto 17 mutazioni di cui due particolarmente interessanti: la N501Y e la 69-70del.

La N501Y è una mutazione SARS-CoV-2 importante: si trova nel gene per la proteina S e modifica quest'ultima per aumentare l'affinità del virus con i suoi recettori sulla superficie delle cellule umane, conferendogli un'infettività maggiore rispetto al virus SARS-CoV-2 originale.

La 69-70del non ha un effetto molto importante sull'attività del virus ma, casualmente, è rilevabile mediante uno dei test PCR utilizzati da SYNLAB. Grazie a questo fatto, già a dicembre abbiamo potuto individuare delle infezioni da B1.1.7 in Ticino.

La variante B1.1.7 è probabilmente comparsa in Inghilterra nel

settembre 2020. A causa della maggiore infettività conferita dalla mutazione N501Y, si trasmette più velocemente nella popolazione; non è ancora chiaro se le infezioni da B1.1.7 siano più gravi di altre. È già stata osservata in più di 50 paesi e sta diventando la variante più frequente in alcuni di essi, per un effetto di «selezione naturale».

La seconda variant of concern è stata la «**variante sudafricana**», **B1.351**. Presenta ugualmente la mutazione N501Y ma non la 69-70del. La variante B1.351 si distingue per la presenza di numerose altre mutazioni nel gene S, comprese E484K e K417N. Come la B1.1.7 ha un'infettività aumentata, ma è anche possibile che la presenza di E484K e K417N conferisca una resistenza parziale al sistema immunitario e/o a determinati anticorpi monoclonali. I primi studi preliminari indicano che alcuni vaccini proteggono poco dall'infezione da B1.351, ma che le persone vaccinate sono comunque protette contro le forme gravi di Covid-19.

La «**variant brésilien**», **P1**, è stata identificata solo a gennaio. La sua firma mutazionale è vicina a, ma indipendente da, quella della variante B1.351: N501Y, E484K, ma K417T (e non N). Ora sappiamo che la variante P1 è stata implicata in una recrudescenza di casi a dicembre a Manaus, dove il 75% della popolazione era già stato infettato. Questa osservazione solleva la possibilità che P1 resista al sistema immunitario anche dopo una precedente infezione (o la vaccinazione?). P1 è ancora rara fuori dal Brasile.

Nome comune	Inglese	Sudafricana	Brasiliana
Variante	B1.1.7	B1.351	P1
N501Y	✓	✓	✓
69-70del	✓		
E484K		✓	✓
K417N		✓	
K417T			✓

Le firme mutazionali permettono di distinguere le varianti di SARS-CoV-2.

## Le mutazioni, le varianti e i test

La domanda prioritaria è se si debba temere che una variante possa sfuggire al rilevamento con un test diagnostico. La risposta è semplice: no, perché SYNLAB impiega soltanto test che riconoscono varie regioni differenti del genoma del virus SARS-CoV-2 (test multitarget); perciò, anche se una parte del test diventasse inefficace a causa di una mutazione, le altre parti permetterebbero di rilevare l'infezione e di formulare la diagnosi corretta.

### Come identificare queste mutazioni e varianti?

Si possono utilizzare tre tipi di tecniche. Attualmente l'UFSP esige che il primo test (PCR mirato) sia effettuato al più presto; i test di sequenziamento si possono richiedere, ma attualmente non sono effettuati per tutti i casi positivi.

- **La PCR mirata** è la tecnica più semplice e di gran lunga la più rapida. Dopo aver identificato un campione positivo per SARS-CoV-2, si effettua immediatamente un test reflex mediante PCR per stabilire se il campione è positivo o negativo per N501Y e il risultato viene comunicato all'UFSP, che attua le misure successive e in particolare il tracciamento adeguato. Come la PCR abituale, questo procedimento richiede alcune ore.
- **Il sequenziamento Sanger** determina la sequenza del genoma virale, ma solo per una piccola regione che comprende le mutazioni chiave N501Y, E484K e K417N/T. Così si identifica più specificamente la variante presente, permettendo anche di identificare altre mutazioni (magari nuove) in questa regione

così importante del genoma virale.

- **L'NGS** (Next Generation Sequencing) consente di determinare la sequenza dell'intero genoma del virus (circa 30'000 basi di RNA). Quest'analisi completa e dettagliata identifica con grande precisione la variante (tra le oltre 100 attualmente conosciute), inoltre permette di rilevare e caratterizzare ogni possibile nuova variante futura. Quest'analisi può richiedere qualche giorno per generare il risultato.

SYNLAB Suisse mette a disposizione le sue capacità tecniche e le sue competenze in materia di PCR e di sequenziamento per lottare contro la pandemia di SARS-CoV-2:

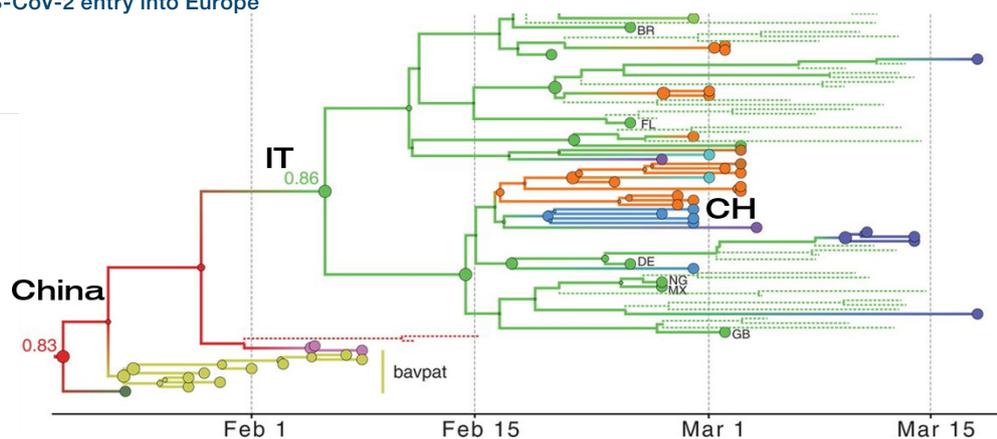
- Molteplici punti di prelievo in tutta la Svizzera
- Test possibili a partire da tamponi nasofaringei o da prelievo salivare
- Test PCR SARS-CoV-2 effettuati tutti i giorni nella Svizzera romanda, nella Svizzera tedesca e in Ticino
- Test reflex immediato mediante PCR N501Y su tutti i prelievi positivi
- Sequenziamento Sanger disponibile in caso di necessità
- NGS disponibile su richiesta.

### Prezzi

Secondo l'ordinanza 3 COVID-19, modifica del 27 gennaio 2021, la Confederazione paga al massimo 243,50 franchi per il sequenziamento della SARS-CoV-2.

Losanna, 19 Febbraio 2021

### Tree of SARS-CoV-2 entry into Europe



Michael Worobey et al. Science 2020;370:564-570

### Persone responsabili SYNLAB Ticino



Dr. PHD ETHZ Giuditta Filippini,  
Direttrice Genetica Ticino, FAMH Genetica medica



Dr.ssa Cinzia Zehnder  
FAMH Microbiologia

### Autore



Dr. D. Phil. Michael Morris, Direttore Genetica SYNLAB Suisse, FAMH Genetica medica