

## VARIANTEOMICRON

# Variante Omicron: perché è necessario un nuovo vaccino cocktail

Di Barbara Fiorillo

“Non possiamo guardare solo la proteina Spike perché il virus cambia dappertutto nel suo genoma. Potrebbe risultare più efficace un vaccino che coniughi le due tecnologie: virus attenuato/inattivato e RNA messaggero”, dichiara a Today il genetista Massimo Zollo del Ceinge-Biotecnologie avanzate di Napoli

La variante Omicron, identificata il 22 novembre 2021 nei laboratori di Botswana e Sud Africa, si sta diffondendo rapidamente in tutto il Mondo. Secondo quanto dichiarato dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie, diventerà la variante dominante entro gli inizi del 2022. Ad oggi è sbarcata già in 78 Paesi, e in 6 ha sostituito la Delta al 100% (Slovenia, Cina, Sierra Leone, Ecuador, Libano e Malawi). Mentre in Europa, secondo i dati del 21 dicembre della Banca dati internazionale Gisaid, i Paesi con la più alta percentuale di casi riconducibili al nuovo ceppo, oltre alla Slovenia, sono la Spagna (13,8%), il Regno Unito (10%), l’Olanda (5,1%), la Svizzera (3,6%), la Germania (1,5%), la Francia (1,4%) e Italia (1,9%).

Molti sono gli studi in corso per capire se questa nuova variante è più aggressiva della Delta e se è capace o meno di sfuggire ai vaccini. “Per quanto riguarda la contagiosità - ha dichiarato a Today il genetista Massimo Zollo del Ceinge-Biotecnologie avanzate di Napoli - Omicron sembra essere da 3 a 7 volte più capace di infettare rispetto alla Delta. Dati ufficiali non sono ancora disponibili, ma risulta chiaro dall'andamento dell’infezione nella popolazione in Sud Africa, Inghilterra e USA”. E' noto, inoltre, che la Omicron, rispetto alle varianti precedenti, sia quella con più mutazioni sulla proteina Spike (gancio che il virus utilizza per legarsi ed entrare nelle cellule umane) nella regione di interazione con il recettore cellulare ACE2 (porta di accesso del virus). “Di queste mutazioni - continua Zollo - circa un quarto sono già note perché presenti anche nella variante Delta mentre tre quarti sono del tutto nuove”. Ma, come suggeriscono i dati disponibili, Omicron presenta anche altre mutazioni in regioni del suo genoma diverse da quelle osservate sulla proteina Spike (bersaglio dei vaccini attualmente in uso in Europa e Usa). Questo cosa significa? Le nuove mutazioni potrebbero eludere la protezione del vaccino? La terza dose è necessaria? Ne abbiamo parlato con il genetista Massimo Zollo, dell'Università Federico II di Napoli e coordinatore della Task force Covid-19 del Ceinge-Biotecnologie avanzate di Napoli.

**Prof. Zollo, Omicron diventerà la variante dominante agli inizi del 2022. Come e perché nascono le varianti?**

“Quando il virus infetta la cellula umana si replica generando migliaia di virioni (particelle virali) con un evento a cascata che porta a infettare anche altre cellule. La replicazione avviene ad opera di proteine

che possono anche creare degli errori durante la copia del genoma virale, errori che non vengono riparati con massima efficienza dallo stesso sistema di replicazione virale. Per questo motivo, durante ogni ciclo di infezione, si generano varianti. La Ricerca fino ad ora ha cercato di capire dove risiedono le mutazioni di Sars-Cov-2, focalizzandosi sulla regione del genoma virale che codifica per una porzione della proteina Spike (proteina che il virus utilizza per legarsi ed entrare nella cellula). Questa regione, però, corrisponde a circa il 2% dell'intero genoma, ed è questo il principale bersaglio dei vaccini sviluppati e utilizzati sino ad ora. Arrivati a questo punto, credo si debba iniziare a guardare all'intero genoma e non più a una sola regione di esso”.

### **Cosa sappiamo ad oggi della variante Omicron? E' più contagiosa, ma anche più aggressiva? Cosa la differenzia dalla precedenti?**

“Per quanto riguarda la contagiosità, osservando i dati epidemiologici, Omicron sembra essere da 3 a 7 volte più capace di infettare rispetto alla variante Delta. I numeri sono in divenire, ma appare evidente che sia diventata una “variante di preoccupazione” (VOC). Predomina in Sud Africa e si sta diffondendo rapidamente anche in tutta Europa. In Inghilterra attualmente supera il 12-15 %. Un altro dato che ci spinge a guardare con attenzione la variante Omicron riguarda gli anticorpi monoclonali, che, se utilizzati nella fase iniziale della malattia, in pazienti fragili e con un'età superiore ai 60 anni, sono in grado di bloccare l'infezione. Uno studio recente ha dimostrato che questi riescono a bloccare tutte le varianti oggi in circolazione, ma hanno un'efficacia parziale contro la Omicron”.

### **La variante Omicron non si è rivelata particolarmente contagiosa in Africa, mentre in Europa si sta dimostrando non solo molto contagiosa, ma anche capace di generare una malattia grave. Da cosa dipende questo comportamento differente?**

“Nel processo di infezione virale non è solo il virus a scegliere la cellula bersaglio, ma è anche la cellula a decidere, in funzione del suo genoma, se far entrare o meno il virus. Se la cellula ha un genoma adatto, perché influenzato dall'ambiente circostante, attiva dei geni che in qualche modo predispongono all'infezione di Omicron o di qualunque altra variante del Sars-Cov-2, e che agevolano l'ingresso del virus e la sua ripropagazione. Il genoma possiede anche altri geni considerati “buoni”, che, al contrario dei primi, si attivano per impedire l'ingresso del virus o ne attenuano la capacità aggressiva: si può dire, quindi, che esiste nell'uomo una “regolazione negativa” e una “positiva” dell'infezione virale. Ci sono studi in corso di molti centri di ricerca in diversi Paesi del mondo, tra cui il CEINGE di Napoli, che stanno cercando di identificare i geni “buoni” e quelli “cattivi”, per capire come il virus riesce a replicarsi nelle cellule umane. Al momento sappiamo solo che l'attivazione dei geni “buoni” è regolata da regioni del genoma che ricoprono la funzione di “attivazione” o di “spegnimento” della loro trascrizione genica. A determinare la funzionalità di geni predisposti ad accettare o a rifiutare la replicazione virale, è l'ambiente. Il genoma delle persone che vivono in Sud Africa è soggetto ad un'influenza ambientale diversa rispetto a quella cui è soggetto il genoma dei caucasici in Europa: questo spiega il comportamento differente. Inoltre, va anche detto che in Sud Africa, al momento della comparsa di Omicron, solo l'1% della popolazione era protetta dalla vaccinazione: questo è un altro dato che ci conferma l'importanza della vaccinazione per ridurre la capacità di integrazione del virus nelle cellule

umane e, quindi, della sua replicazione. Se in Sud Africa la maggior parte della popolazione fosse stata vaccinata, molto probabilmente la variante Omicron non si sarebbe propagata. Lo stesso vale per la ripropagazione di nuove varianti in altri parti del mondo dove sono pochi i vaccinati o addirittura nessuno lo è. Nei Paesi dove, invece, il vaccino ha coperto gran parte della popolazione, è fondamentale procedere con la terza dose, per alzare nuovamente la carica anticorpale ed evitare l'occorrenza di nuove varianti".

**L'Omicron presenta un numero insolitamente alto di mutazioni, di queste 32 sono presenti sulla proteina Spike nella regione RBD (regione di interazione con il recettore cellulare ACE2). Queste mutazioni potrebbero eludere la protezione del vaccino?**

"Dai dati disponibili, la Omicron sembra essere la variante con più mutazioni sulla proteina Spike, ma presenta anche altre mutazioni in regioni del suo genoma diverse da quelle osservate sulla proteina Spike. Di queste non si sa molto dal punto di vista funzionale, ma ci sono studi in corso che le stanno analizzando. Il virus per sopravvivere deve continuare a ripropagarsi e mutare, ma più mutazioni genera, più è probabile che queste si creino anche in altre regioni del genoma, diverse da quella della proteina Spike, non riconosciute dal vaccino. Quindi sì, è molto probabile che i vaccini non siano in grado di bloccare l'ingresso di Omicron. Ma, comunque questo non significa che gli anticorpi, prodotti con la vaccinazione, non siano in grado di combattere l'infezione: la terza dose è fondamentale affinché gli anticorpi riconoscano almeno la regione codificante la proteina Spike e respingano il virus. Per quanto riguarda la capacità di Omicron di "bucare" parzialmente i vaccini, è già nota, basti vedere i Paesi in cui molte persone già vaccinate hanno contratto l'infezione da Omicron: in Inghilterra, dove c'è un'alta percentuale di vaccinati con seconda dose, si registrano ad oggi 12.000 casi con Omicron su 90.000 tracciamenti di casi positivi".

**Abbiamo, quindi, capito che il virus non muta solo sulla proteina Spike, ma cambia dappertutto nel suo genoma. La Omicron ha, infatti, generato anche altre mutazioni che gli anticorpi non coprono. Alla luce di questo, potrebbero tornare in gioco vaccini più tradizionali, come quelli che utilizzano il virus attenuato o inattivato? In cosa si differenziano dai vaccini a mRNA (Moderna e Pfizer) e perché potrebbero risultare più efficaci?**

"I vaccini attenuati o inattivati contengono l'intero virus in forma attenuata o inattiva, e generano una risposta anticorpale contro tutto il suo genoma, non solo contro una regione di esso come con la tecnologia a RNA, che corrisponde alla porzione RBD della proteina Spike e ne costituisce solo il 2% del genoma virale. E' una tecnologia non nuova ma utilizzata in molti vaccini usati nell'infanzia. Quindi, visto l'altissimo numero di mutazioni generate dalla variante Omicron, è molto probabile che sia più funzionale un vaccino "cocktail" che contenga un virus attenuato/inattivato, quindi l'intero genoma del virus, ma che utilizzi anche la tecnologia a RNA per il disegno della variante in RBD".

**In attesa di una eventuale revisione dei vaccini alla luce di quanto osservato sino ad ora, quanto è importante fare la terza dose dopo 5 mesi dalla seconda?**

“Abbiamo capito che i vaccini a mRNA hanno la capacità di coprire per un tempo inferiore rispetto a quello ipotizzato all’inizio. In particolare, si è notato che già dal quinto mese dopo la seconda dose, il titolo anticorpale contro la proteina Spike scende drasticamente in media nella popolazione, mentre in alcune persone rimane come all’inizio della prima dose. La terza dose è importante farla ora per alzare il titolo anticorpale contro la proteina Spike. Io consiglio comunque di valutare sempre il titolo anticorpale prima di sottoporsi alla terza dose per evitare che l’organismo produca ulteriori anticorpi non necessari in persone che già ne hanno a sufficienza per combattere l’infezione virale della variante ad esempio Delta sulla quale esiste una efficacia protettiva”.

### Parallelamente alla vaccinazione anti-Covid, cos’altro si potrebbe fare per fronteggiare la situazione e scongiurare altre eventuali chiusure?

“Il vaccino non è l’unica arma disponibile contro il SARS-CoV-2. Parallelamente al vaccino dobbiamo continuare ad adottare le norme di distanziamento, utilizzare i dispositivi di protezione individuale, come le mascherine (di tipologia FFP2) all’aperto in zone affollate e nei luoghi chiusi, ed evitare luoghi affollati. Queste indicazioni per prevenire il contagio. Nel caso, invece, di un paziente già infettato, bisogna utilizzare farmaci che impediscano la replicazione del virus o che siano in grado di attenuare la replicazione del virus attivando il sistema immunitario contro l’infezione virale. La storia ci insegna che una guerra non la si vince con una sola strategia, ma con diverse strategie applicate nel momento giusto”.

Da destra la dott.ssa Veronica Ferrucci, la dott.ssa Fatemeh Asadzadeh e il Prof. Massimo Zollo

### [Variante Omicron: perché è necessario un nuovo vaccino cocktail \(today.it\)](https://today.it)

**VARIANTE OMICRON**  
**Variante Omicron: perché è necessario un nuovo vaccino cocktail**

Non possiamo guardare solo la proteina Spike perché il virus cambia dappertutto nel suo genoma. Potrebbe risultare più efficace un vaccino che coniughi le due tecnologie: virus attenuato/inattivato e RNA messaggero”, dichiara a Today il genetista Massimo Zollo del Ceinge-Biotecnologie avanzate di Napoli

**SAUPE**  
“Un omicron la quinta ondata, torniamo a due ondate”

**SAUPE**  
Molti sono gli studi in corso per capire se questa nuova variante è più aggressiva della Delta e se è capace o meno di sfuggire ai vaccini. Per quanto riguarda la contagiosità - ha dichiarato a Today il genetista Massimo Zollo del Ceinge-Biotecnologie avanzate di Napoli - Omicron sembra essere da 3 a 7 volte più capace di infettare rispetto alla Delta. Dati ufficiali non sono ancora disponibili, ma risulta chiaro dall’andamento dell’infezione nella popolazione in Sud Africa, Inghilterra e USA: il noto, inoltre, che la Omicron, rispetto alle varianti precedenti, sia quella con più mutazioni sulla proteina Spike (genio che il virus utilizza per legarsi ed entrare nelle cellule umane) nella regione di interazione con il recettore cellulare ACE2 (porta di accesso del virus). “Di queste mutazioni - continua Zollo - circa un quarto sono già note perché presenti anche nella variante Delta mentre tre quarti sono del tutto nuove”. Ma, come suggeriscono i dati disponibili, Omicron presenta anche altre mutazioni in regioni del suo

**Prof. Zollo, Omicron diventerà la variante dominante agli inizi del 2022. Come e perché nascono le varianti?**

“Quando il virus infetta la cellula umana si replica generando migliaia di virioni (particelle virali) con un evento a cascata che porta a infettare anche altre cellule. La replicazione avviene ad opera di proteine che possono anche creare degli errori durante la copia del genoma virale, errori che non vengono riparati con massima efficienza dallo stesso sistema di replicazione virale. Per questo motivo, durante ogni ciclo di infezione, si generano varianti. La ricerca fino ad ora ha cercato di capire dove risiedono le mutazioni di Sars-Cov-2, focalizzandosi sulla regione del genoma virale che codifica per una porzione della proteina Spike (proteina che il virus utilizza per legarsi ed entrare nella cellula). Questa regione, però, corrisponde a circa il 2% dell’intero genoma, ed è questo il principale bersaglio dei vaccini sviluppati e utilizzati sino ad ora. Arrivati a questo punto, credo si debba iniziare a guardare all’intero genoma e non più a una sola regione di esso”.

**Cosa sappiamo ad oggi della variante Omicron? È più contagiosa, ma anche più aggressiva? cosa la differenzia dalla precedenti?**

“Per quanto riguarda la contagiosità, osservando i dati epidemiologici, Omicron sembra essere da 3 a 7 volte più capace di infettare rispetto alla variante Delta. I numeri sono in divenire, ma appare evidente che sia diventata una “variante di preoccupazione” (VOC). Predomina in Sud Africa e si sta diffondendo rapidamente anche in tutta Europa. In Inghilterra attualmente supera il 15%. Un altro dato che ci spinge a guardare con attenzione la variante Omicron riguarda gli anticorpi monoclonali, che, se utilizzati nella fase iniziale della malattia, in pazienti fragili e con un’età superiore ai 60 anni, sono in grado di bloccare l’infezione. Uno studio recente ha dimostrato che questi riescono a bloccare tutte le varianti oggi in circolazione, ma hanno un’efficacia parziale contro la Omicron”.

**La variante Omicron non si è rivelata particolarmente contagiosa in Africa, mentre in Europa si sta dimostrando non solo molto contagiosa, ma anche capace di generare una malattia grave. Da cosa dipende questa comportamento differente?**

“Nel processo di infezione virale non è solo il virus a scegliere la cellula bersaglio, ma è anche la cellula a decidere, in funzione del suo genoma, se far entrare o meno il virus. Se la cellula ha un genoma adatto, perché influenzato dall’ambiente circostante, attiva dei geni che in qualche modo predispongono all’infezione di Omicron o di qualunque altra variante del Sars-Cov-2, e che agevolano l’ingresso del virus e la sua ripropagazione. Il genoma possiede anche altri geni cosiddetti “buoni”, che, al contrario dei primi, si attivano per impedire l’ingresso del virus o ne attenuano la capacità aggressiva: si può dire, quindi, che esiste nell’uomo una “regolazione negativa” e una “positiva” dell’infezione virale. Ci sono studi in corso di molti centri di ricerca in diversi Paesi del mondo, tra cui il CEINGE di Napoli, che stanno cercando di identificare i geni “buoni” e quelli “cattivi”, per capire come il virus riesce a replicarsi nelle cellule umane. Al momento sappiamo solo che l’attivazione dei geni “buoni” è regolata da regioni del genoma che ricoprono la funzione di “attivazione” o di “spegnimento” della loro trascrizione genica. A determinarne la funzionalità di geni predisposti ad accettare o a rifiutare la replicazione virale, è l’ambiente. Il genoma delle persone che vivono in Sud Africa è soggetto ad un’influenza ambientale diversa rispetto a quella cui è soggetto il genoma dei caucasi in Europa: questo spiega il comportamento differente. Inoltre, va anche detto che in Sud Africa, al momento della comparsa di Omicron, solo l’1% della popolazione era protetta dalla vaccinazione: questo è un altro dato che ci conferma l’importanza della vaccinazione per ridurre la capacità di integrazione del virus nelle cellule umane e, quindi, della sua replicazione. Se in Sud Africa la maggior parte della popolazione fosse stata vaccinata, molto probabilmente la variante Omicron non si sarebbe propagata. Lo stesso vale per la ripropagazione di nuove varianti in altri parti del mondo dove sono pochi i vaccinati o addirittura nessuno lo è. Nei Paesi dove,

variante Omicron, è molto probabile che sia più funzionale un vaccino “cocktail” che contenga un virus attenuato/inattivato, quindi l’intero genoma del virus, ma che utilizzi anche la tecnologia a RNA per il disegno della variante in RBD”.

**In attesa di una eventuale revisione dei vaccini alla luce di quanto osservato sino ad ora, quanto è importante fare la terza dose dopo 5 mesi dalla seconda?**

“Abbiamo capito che i vaccini a mRNA hanno la capacità di coprire per un tempo inferiore rispetto a quello ipotizzato all’inizio. In particolare, si è notato che già dal quinto mese dopo la seconda dose, il titolo anticorpale contro la proteina Spike scende drasticamente in media nella popolazione, mentre in alcune persone rimane come all’inizio della prima dose. La terza dose è importante farla ora per alzare il titolo anticorpale contro la proteina Spike. Io consiglio comunque di valutare sempre il titolo anticorpale prima di sottoporsi alla terza dose per evitare che l’organismo produca ulteriori anticorpi non necessari in persone che già ne hanno a sufficienza per combattere l’infezione virale della variante ad esempio Delta sulla quale esiste una efficacia protettiva”.

**Parallelamente alla vaccinazione anti-Covid, cos’altro si potrebbe fare per fronteggiare la situazione e scongiurare altre eventuali chiusure?**

“Il vaccino non è l’unica arma disponibile contro il SARS-CoV-2. Parallelamente al vaccino dobbiamo continuare ad adottare le norme di distanziamento, utilizzare i dispositivi di protezione individuale, come le mascherine (di tipologia FFP2) all’aperto in zone affollate e nei luoghi chiusi, ed evitare luoghi affollati. Queste indicazioni per prevenire il contagio. Nel caso, invece, di un paziente già infettato, bisogna utilizzare farmaci che impediscano la replicazione del virus o che siano in grado di attenuare la replicazione del virus attivando il sistema immunitario contro l’infezione virale. La storia ci insegna che una guerra non la si vince con una sola strategia, ma con diverse strategie applicate nel momento giusto”.

**Da destra la dott.ssa Veronica Ferrucci, la dott.ssa Fatemeh Asadzadeh e il Prof. Massimo Zollo**

Trova il regalo perfetto per te. Offerte Apple fino al 24/12

Contenuto Sponsor