

Intervista a Carlo Federico Perno

Ecco come muta un virus

L'impennata dei contagi in Gran Bretagna legata alla cosiddetta "variante inglese" del SARS-CoV-2 fa discutere la comunità scientifica (e non solo) sui possibili scenari futuri. Ne abbiamo parlato con Carlo Federico Perno, Professore di Microbiologia, all'UniCamillus e International Medical University di Roma, e Direttore del reparto di Microbiologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

Perché i virus mutano?

La variabilità è intrinseca nel concetto di virus.

Praticamente non esiste virus che non muti durante il suo percorso nell'ospite che infetta, sia esso uomo, animale, vegetale, batterio. La variabilità è legata a due fattori essenziali: le mutazioni vere e proprie, ossia errori di trascrizione del codice genetico del virus, e le ricombinazioni, ossia alterazioni sostanziali e massive del genoma virale legate a "incroci" di genoma di un virus con quello di un altro virus (normalmente della stessa specie). Le mutazioni sono puntiformi e possono essere innocue, a seconda di dove "cadono" nel genoma, oppure estremamente importanti, se modificano alcune proteine essenziali per la replicazione virale. Le ricombinazioni hanno effetti massivi, come accade nell'*antigenic shift* del virus influenzale, che genera improvvisamente nuove varianti che ci costringono a cambiare di fatto ogni anno il vaccino.

I coronavirus, tra cui il SARS-CoV-2, mutano poco grazie ad un sistema interno di controllo delle mutazioni, tale per cui correggono gli errori fatti durante la trascrizione. Pertanto quel che vediamo sui giornali



Non esiste virus che non muti durante il suo percorso nell'ospite che infetta, sia esso uomo, animale, vegetale, batterio

riguardo la variabilità del SARS-CoV-2 è solo una parte della verità, in quanto, se è vero che tale virus muta come mutano tutti i virus, questo muta meno di tanti altri, come ad esempio HIV e HCV, per i quali, infatti, ancor oggi non abbiamo un vaccino. Alla luce delle conoscenze attuali, non vi sono ragioni per pensare che le limitate mutazioni finora riscontrate in SARS-CoV-2 siano dirimenti nei confronti dell'efficacia del vaccino. Ovviamente tale affermazione, al momento vera, dovrà essere verificata nel tempo, come sempre accade nella scienza.

Quante mutazioni del virus Covid-19 sono state osservate sinora rispetto al coronavirus identificato in Cina e che novità rappresenta la mutazione "britannica"?

Come detto, ci sono tantissime varianti virali circolanti nel mondo. Questo accade perché SARS-CoV-2 sta adattandosi all'uomo (essendo un virus nuovo) e l'adattamento si associa alla selezione di ceppi portatori di mutazioni in grado di favorire una maggiore replicazione. Ciò è quanto accaduto nella cosiddetta variante inglese (in realtà sono molte varianti) caratterizzata da un tasso di mutazioni maggiore rispetto al ceppo classico "cinese". Anche questo è un evento

atteso nella storia di un virus. Al momento non c'è evidenza che tali varianti alterino l'efficacia del vaccino, o che siano più aggressive.

Se le mutazioni avvengono attraverso "un ospite intermedio" (come nel caso dei visoni in Danimarca) sono più pericolose?

Di norma il passaggio attraverso un ospite intermedio favorisce le mutazioni e la selezione di ceppi ulteriormente "diversi". Pertanto il passaggio in animali è da considerare pericoloso, perché può favorire l'emersione di ceppi che nell'uomo non sarebbero comparsi o lo sarebbero, ma molto lentamente. Non è detto

che le varianti selezionate in animali siano pericolose, o più pericolose per l'uomo, rispetto al ceppo classico. Tuttavia è necessaria grande cautela, perché queste sì sono varianti che potrebbero alterare profondamente il virus, rendendolo meno sensibile al vaccino.

Quali sono le similitudini e le differenze tra Covid-19 e altri virus a RNA, quali, da un lato, HCV e HIV e, dall'altro lato, morbillo e rosolia?

HIV e HCV hanno di base tassi di variabilità naturale non dissimili dai virus come morbillo e rosolia (o anche poliovirus), che apparentemente variano poco.

In realtà una cosa è la variabilità naturale (alta per tutti i suddetti virus), un'altra è la fissazione della variante mutata. La seconda avviene solo quando il nuovo ceppo, mutato, ha una capacità replicativa "conveniente" per il virus, ossia replica di più e/o si adatta meglio all'ambiente in cui si trova. HIV e HCV hanno una notevole plasticità, pertanto possono "accettare" un alto tasso di variabilità senza ridurre l'efficienza replicativa, e pertanto sono soggetti ad un'alta fissazione di nuove varianti che, comparso d'improvviso, alterano sia l'efficacia del sistema immunitario nel controllare i virus sia l'effetto dei vaccini. Altri virus, come

rosolia e morbillo, hanno una scarsa flessibilità, e le loro proteine possono tollerare solo piccole variazioni, pena la perdita di efficacia replicativa. Ecco perché HIV e HCV variano tanto e, alla fine, morbillo e rosolia poco, e perché abbiamo un vaccino per questi ultimi, ma non per HIV e HCV. SARS-CoV-2 in un'immaginaria scala si posiziona in mezzo, più vicino forse a morbillo e rosolia, almeno per quel che sappiamo finora. Anche questa affermazione andrà verificata nel tempo.

Ulteriori mutazioni del Covid-19 che diventassero predominanti potrebbero

impattare sull'efficacia dei vaccini? In teoria sì, potrebbero comparire varianti resistenti al vaccino. Ecco una valida ragione per vaccinarsi tutti al più presto. Perché un virus muta solo se replica. Di contro, se non replica, non muta. Pertanto più riduciamo la replicazione virale tra persone attraverso vaccini e profilassi (mascherine, ecc.), più riduciamo la sua capacità di mutare e potenzialmente di diventare resistente al vaccino. Di contro, più lo lasciamo replicare liberamente, più aumentiamo e conseguentemente il rischio che si sviluppi un ceppo resistente. ■

Intervista a Luigi Roberto Biasio

I bambini, si sa, hanno un sistema immunitario diverso da quello degli adulti, ma quali sono le procedure specifiche dirette a controllare l'efficacia e la sicurezza dei vaccini per l'età pediatrica?

Abbiamo fatto il punto con Luigi Roberto Biasio, una lunga esperienza nella ricerca clinica e nello sviluppo di nuovi prodotti e un passato da Direttore Medico di aziende farmaceutiche produttrici di vaccini.

"Normalmente - spiega - tra il produttore e gli enti regolatori, quale l'EMA per i Paesi europei, viene concordato un piano di sviluppo pediatrico affinché gli studi che saranno condotti possano assicurare la produzione di dati sufficienti a permettere l'autorizzazione d'uso del nuovo vaccino. Per i vaccini Covid-19, l'EMA sta applicando procedure d'urgenza per la definizione dei piani pediatrici, al fine di accelerarne lo sviluppo e l'approvazione".

Quali sono le peculiarità dell'età pediatrica che possono impattare sui tempi e sulle procedure?

A parte la minore numerosità della popolazione pediatrica, il fattore che impatta di più in genere è la scarsa disponibilità dei genitori ad aderire a sperimentazioni cliniche, soprattutto se randomizzate, dove è prevista la somministrazione di un nuovo vaccino o di un placebo. Forse per il Covid-19 vi sarà ancora

meno disponibilità che per altri vaccini, per l'enorme quantità di notizie spesso false intorno alla sicurezza di questi prodotti. Un'altra difficoltà è legata ai *dropout* e al mantenimento del disegno sperimentale nelle popolazioni pediatriche, soprattutto per i vaccini che prevedono più dosi.

Come vengono "reclutati" i pazienti volontari nella fascia pediatrica?

Vengono reclutati nelle cliniche e ospedali pediatrici, proponendo l'adesione allo studio ai genitori di bambini

Vaccini e bambini, le regole per controllare efficacia e sicurezza

stesso livello di conoscenza che si è raggiunto per gli adulti. I bambini sono di solito meno gravemente colpiti; tuttavia, i tassi effettivi di infezione sono probabilmente simili a quelli degli adulti, anche se la prevalenza effettiva è ancora difficile da quantificare. Per cui sarà opportuno valutare la risposta immunitaria in tutte le fasce dell'età infantile ed evolutiva.

Secondo lei per le sperimentazioni SARS-CoV-2, l'investimento in termini di ricerca partirà dalla fascia 10-16 o da quella al di sotto dei 5 anni e nei nuovi nati?

Come detto, i bambini con SARS-CoV-2 hanno più probabilità di essere asintomatici o hanno sintomi più lievi, e hanno meno necessità di assistenza sanitaria e di essere testati per la presenza del virus. Perciò, le attuali stime sono probabilmente poco rappresentative del reale impatto del virus in età pediatrica e adolescenziale. Come è stato per altre patologie infettive, dato il potenziale beneficio diretto della vaccinazione

SARS-CoV-2 nei bambini, ma anche il sostanziale beneficio indiretto attraverso la protezione della comunità (immunità di gregge), la pianificazione e l'attuazione degli studi dei vaccini SARS-CoV-2 pediatrici sono assai importanti. Per i primi due vaccini Covid-19 autorizzati (sviluppati su piattaforma a mRNA), l'EMA ha già reso pubblico il piano di sviluppo clinico pediatrico, richiedendo ai produttori l'esecuzione di studi sia nella fascia 0-12 anni che in quella adolescenziale, fino a 18 anni. Questi trial valuteranno soprattutto la risposta immunitaria nelle varie età, la reattogenicità e l'identificazione della dose ottimale pediatrica, includendo anche categorie speciali, come i bambini immunodepressi. Successivamente si procederà con gli studi di efficacia, a meno che non venga nel frattempo identificato un correlato immunologico di protezione (livello minimo di anticorpi protettivo) che permetta di farne a meno ed arrivare a una rapida autorizzazione sulla base degli studi di immunogenicità. ■