

## Varianti SARS-CoV-2

I virus cambiano costantemente attraverso le mutazioni; si prevede che nel corso del tempo si verifichino nuove varianti, che in determinati casi emergono e scompaiono, mentre in altri emergono e persistono. Nel corso di questa pandemia, in tutto il mondo sono state individuate numerose varianti del virus che causano il COVID-19. Una variante può contenere una o più mutazioni, che possono verificarsi nella regione della proteina nucleocapsidica o della proteina spike del virus.

### Che cos'è una "variante di preoccupazione" (Variant Of Concern o VOC)?

Una variante può essere classificata come "di preoccupazione" quando vi sono prove di una maggiore trasmissibilità (compreso un tasso di crescita potenzialmente compatibile con la sostituzione dell'attuale variante dominante), di una maggiore gravità della malattia, di una riduzione significativa della neutralizzazione da parte degli anticorpi, di una riduzione dell'efficacia dei trattamenti o di errori nei rilevamenti diagnostici.<sup>6,11</sup>

### Test LumiraDx SARS-CoV-2 e sue varianti

I test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B e LumiraDx SARS-CoV-2 & RSV utilizzano anticorpi (non primer basati sugli acidi nucleici, come il test molecolare PCR) per catturare l'antigene della proteina nucleocapsidica (non la proteina spike) del SARS-CoV-2. Di solito gli anticorpi riconoscono 9-10 sequenze bersaglio di aminoacidi (che corrispondono a 27-30 sequenze nucleotidiche). Pertanto, è improbabile che singole mutazioni puntiformi dell'acido nucleico incidano sull'esecuzione dei test LumiraDx. Inoltre, è estremamente improbabile che le mutazioni al di fuori della regione per la codifica del virus della proteina nucleocapsidica (ad es. proteina Spike) abbiano effetto sull'esecuzione del test.

### Stato dell'analisi delle varianti del SARS-CoV-2 con i test LumiraDx

LumiraDx esegue attivamente il monitoraggio delle nuove mutazioni del genoma virale SARS-CoV-2 contestualmente alla loro comparsa. La reattività dei test LumiraDx viene valutata rispetto a tutte le mutazioni prevalenti nella popolazione a un livello superiore all'1,0% sul Regeneron COVID-19 Dashboard<sup>1</sup>, ovvero una delle collaborazioni basate sui dati disponibili sul sito web [gisaid.org](https://gisaid.org). La Tabella 1 riassume le prestazioni del dosaggio LumiraDx SARS-CoV-2 Ag utilizzato nel test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag, nel test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Pool e nel test LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B per le varianti di preoccupazione, secondo la classificazione dell'OMS<sup>6</sup> al momento della redazione del presente bollettino tecnico. La valutazione è stata eseguita utilizzando l'analisi *in silico*, l'esame diretto mediante l'uso della proteina nucleocapsidica ricombinante delle mutazioni specifiche, test di isolati virali vivi e test di campioni clinici positivi vivi.

**Tabella 1: riepilogo degli esami con il test LumiraDx Ag**

Denominazione dell'OMS <sup>6</sup>	Lignaggio Pango <sup>6</sup>	Paese di prima identificazione <sup>6</sup>	Mutazione del nucleocapside <sup>1</sup>	Risultato del test LumiraDx
Alpha*	B.1.1.7	Regno Unito, settembre 2020	D3L, R203K, G204R, S235F	Positivo
Beta*	B.1.351	Repubblica Sudafricana, maggio 2020	T205I	Positivo
Gamma*	P.1	Brasile, novembre 2020	P80R, R203K, G204R	Positivo
Delta*	B.1.617.2	India, ottobre 2020	D63G, R203M, G215C, D377Y	Positivo
Omicron**	B.1.1.529	Diversi Paesi, novembre 2021	R203K, G204R, P13L, E31-, R32-, S33- e P151S	Positivo

\*Non più VOC

\*\*Include BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 e i lignaggi discendenti. Include inoltre forme ricombinanti circolanti BA.1/BA.2 come XE. BA.1 presenta le stesse mutazioni del nucleocapside di B.1.1.529. I lignaggi discendenti Pango di Omicron, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 e XE, presentano la mutazione del nucleocapside aggiuntiva S413R, la quale è stata testata internamente utilizzando la proteina ricombinante e ha dato risultato positivo a 50 pg/mL sul test antigenico LumiraDX SARS-CoV-2. Anche BA.4 presenta la mutazione del nucleocapside P151S. Sebbene la prevalenza di questa mutazione sia <1,0%, BA.4 è stata classificata come VOC dalla UK Health Security Agency (UKHSA).<sup>10</sup> Pertanto, anche P151S è stata testata utilizzando la proteina ricombinante.

- **Variante Alpha<sup>2</sup>, variante Beta<sup>3</sup> e variante Gamma<sup>3</sup>** - Il rilevamento è stato dimostrato in campioni di pazienti dallo UK Department of Health and Social Care, COVID-19 Technologies Validation Group.
- **Variante Beta<sup>4</sup>** - Il rilevamento è stato dimostrato in campioni di pazienti dal South African National Health Laboratory Service.
- **Variante Delta<sup>5</sup>** - Il rilevamento è stato dimostrato in campioni di pazienti, come discusso dallo UK Department of Health and Social Care, COVID-19 Technologies Validation Group.
- **Variante Omicron** - L'esame su campioni vivi di pazienti è stato completato da LumiraDx.<sup>8</sup> Inoltre è stato condotto uno studio clinico prospettico da Medical Research Network Diagnostics.<sup>9</sup> Entrambi gli studi hanno dimostrato che la variante Omicron viene identificata dal test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag con una sensibilità paragonabile a quella della variante Delta.

Inoltre, il test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag è stato valutato nell'ambito del processo Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) ([www.finddx.org](http://www.finddx.org)). Per la risposta al COVID-19, FIND ha commissionato valutazioni indipendenti della diagnostica in vitro in seguito a un'espressione di interesse (Expression of Interest o EOI) disponibile nel sito web di FIND, secondo cui tutti i test sottoposti venivano classificati in base al rispettivo stato normativo e al TTM (Time-To-Market), alla capacità produttiva e distributiva del fornitore e alle prestazioni cliniche e analitiche segnalate dal fornitore.

Nell'ambito di questa valutazione, la sensibilità analitica (ossia il limite di rilevamento o LoD) è stata valutata presso la Liverpool School of Tropical Medicine (Regno Unito), in cui sono state preparate diluizioni seriali standardizzate dell'isolato virale in coltura. La diluizione virale è stata applicata direttamente alla Striscia Reattiva di LumiraDx SARS-CoV-2 Ag. Le diluizioni sono state analizzate in triplicato e il LoD è stato definito come l'ultima diluizione in cui tutti i replicati erano interpretati come positivi. I dati (Tabella 2) dimostrano che il test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag è in grado di rilevare le varianti Wild Type inglese (B.1), Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron (B.1.1.529 e B.1.1.529 sub-lignaggio BA.2).

**Tabella 2: stima delle prestazioni analitiche, condotta dalla Liverpool School of Tropical Medicine, che dimostra LoD comparabili tra tutte le varianti analizzate.**

Ceppo variante	Concentrazione LoD verificata
Wild type inglese (B.1) <sup>7</sup>	1,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL
Alpha (B.1.1.7) <sup>7</sup>	5,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL
Gamma (P.1) <sup>7</sup>	1,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL
Delta (B.1.617.2) <sup>7</sup>	2,5 x 10 <sup>1</sup> pfu/mL
Omicron (B.1.1.529) <sup>12</sup>	1,0 x 10 <sup>3</sup> pfu/mL

Ceppo variante	Concentrazione LoD verificata
Omicron (B.1.1.529) sub-lignaggio BA.2 <sup>13</sup>	1,0 x 10 <sup>2</sup> pfu/mL

## Conclusioni

A oggi, tutte le analisi condotte hanno dimostrato che il test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag è in grado di rilevare tutte le varianti di preoccupazione del SARS-CoV-2 con analogha sensibilità.

## Definizioni

<b>Ag</b>	Antigene
<b>SARS-CoV-2</b>	Sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2
<b>VOC</b>	Variante di preoccupazione
<b>OMS</b>	Organizzazione Mondiale della Sanità
<b>PCR</b>	Reazione a catena della polimerasi
<b>LoD</b>	Limite di rilevamento
<b>FIND</b>	Foundation for Innovative New Diagnostics
<b>pg</b>	Picogrammo
<b>pfu</b>	Unità formante placche

1. GISAID Regeneron Database (Regeneron COVID-19 Dashboard) consultazione luglio 2022
2. UK Department of Health and Social Care (UK DHSC), COVID-19 Technologies Validation Group (TVG) report on LumiraDx SARS-CoV-2 Antigen test Report (gennaio 2021)
3. UK DHSC COVID-19 TVG: comunicazione personale tramite e-mail (marzo 2021), dati archiviati
4. South African National Health Laboratory Service: Laboratory Evaluation Report (aprile 2021), dati archiviati
5. UK DHSC COVID-19 TVG: comunicazione personale (dati archiviati, maggio 2021)
6. Organizzazione Mondiale della Sanità (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>) consultazione luglio 2022
7. FIND Report on the LumiraDx SARS-CoV-2 Ag test [https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/10/Lumira\\_Ag-Public-Report\\_v2\\_20211008.pdf](https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/10/Lumira_Ag-Public-Report_v2_20211008.pdf)
8. Dati archiviati (gen 2022)
9. Dati archiviati (feb 2022)
10. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1086494/Technical-Briefing-43-28.06.22.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1086494/Technical-Briefing-43-28.06.22.pdf)
11. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1063424/Tech-Briefing-39-25March2022\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1063424/Tech-Briefing-39-25March2022_FINAL.pdf)
12. Dati archiviati (feb 2022)
13. Dati archiviati (maggio 2022)

Non tutti i prodotti sono disponibili in tutti i Paesi e in tutte le regioni geografiche. Informarsi presso il rappresentante commerciale LumiraDx o il distributore locale sulla disponibilità in mercati specifici.

I test LumiraDx, SARS-CoV-2 Ag Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra, LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Pool, LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B e LumiraDx SARS-CoV-2 & RSV non sono disponibili negli Stati Uniti.