

## Varianti SARS-CoV-2

I virus cambiano costantemente attraverso le mutazioni; si prevede che nel corso del tempo si verifichino nuove varianti. Talvolta, nuove varianti emergono e scompaiono. Altre volte, 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.

### I test LumiraDx SARS-CoV-2 e le 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 in 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 sulle prestazioni dei test LumiraDx. Inoltre, è estremamente improbabile che le mutazioni al di fuori della regione per la codifica del virus della proteina nucleocapsidica (come la proteina Spike) abbiano effetto sulle prestazioni del test.

### Situazione 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). Il dosaggio LumiraDx SARS-CoV-2 Ag viene utilizzato nel test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag, nel test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Pool, nel test LumiraDx SARS-CoV-2 & Flu A/B, nel test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra, nel test LumiraDx SARS-CoV-2 Ag Ultra Pool e nel test LumiraDx SARS-CoV-2 & RSV. La Tabella 1 riassume le prestazioni di questo dosaggio con le varianti di preoccupazione definite dall'OMS<sup>6</sup>. La valutazione è stata eseguita utilizzando l'analisi *in silico*, l'esame diretto mediante l'uso della proteina nucleocapsidica ricombinante contenente le mutazioni specifiche, test di colture virali vive 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- e S33-	Positivo

- **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.

\*Non più VOC secondo l'OMS. A partire dal 15 marzo 2023, l'OMS considererà i sottolignaggi Omicron in modo indipendente per la classificazione come VOC.

\*\*Include BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, e i lignaggi discendenti. Include anche forme ricombinanti come XE. Le mutazioni possedute da BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, XE e i lignaggi con una prevalenza stimata >5% in Inghilterra<sup>13</sup> e Stati Uniti<sup>14</sup> (aggiornati ad Oct 2023) sono mostrati nella Tabella 2.

**Tabella 2:**
**Mutazioni del nucleocapside dei lignaggi Omicron e risultati dei test con la proteina ricombinante.**

Lignaggio Omicron	Mutazione della proteina nucleocapsidica <sup>1</sup>	Commenti	Riepilogo dei test con la proteina ricombinante
B.1.1.529	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R	Nessuno	Tutte le mutazioni rilevate a 50 pg/ml*
BA.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R	Nessuno	Tutte le mutazioni rilevate a 50 pg/ml*
BA.2	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Nessuno	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
BA.3	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Nessuno	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
BA.4	P13L, E31-, R32-, S33-, P151S, R203K, G204R, S413R	Nessuno	Tutte le mutazioni rilevate a 50 pg/ml*
BA.5	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Nessuno	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
BQ.1	P13L, E31-, R32-, S33-, E136D, R203K, G204R, S413R	Sottolignaggio di BA.5 <sup>14</sup>	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di BQ.1.1
BQ.1.1	P13L, E31-, R32-, S33-, E136D, R203K, G204R, S413R	Sottolignaggio di BA.5 <sup>14</sup>	Proteina rilevata a 50 pg/ml
XE	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	BA.1/BA.2 ricombinante <sup>10</sup>	Proteina rilevata a 50 pg/ml
XBB	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	BA.2/BA.2 ricombinante <sup>15</sup>	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
XBB.1.5	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Sottolignaggio di XBB <sup>15</sup>	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
XBB.1.5.7	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	None	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
XBB.1.9.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Sottolignaggio di XBB <sup>14</sup>	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
XBB.1.16.6	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% in Inghilterra e negli Stati Uniti (25 Oct 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
XBB.2.3.11	P13L, E31-, R32-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% in Inghilterra (25 Oct 2023)	All mutations in the nucleocapsid protein also tested through XE
XBB.1.16	P13L, E31- (85%), R32- (85%), S33- (85%), R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% in Inghilterra e negli Stati Uniti (25 Oct 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
XBB.2.3	P13L, E31-, R32-, S33- (90%), R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% negli Stati Uniti (18 Sep 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
CH.1.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Sottolignaggio di BA.2 <sup>10</sup>	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE

\*Tutte le mutazioni sono state testate separatamente. Tutte le mutazioni sono presenti anche nella proteina nucleocapsidica XE, fatta eccezione per P151S.

**Tabella 2:**
**Mutazioni del nucleocapside dei lignaggi Omicron e risultati dei test con la proteina ricombinante.**

Lignaggio Omicron	Mutazione della proteina nucleocapsidica <sup>1</sup>	Commenti	Riepilogo dei test con la proteina ricombinante
BF.7	P13L, G30-, E31-, R32-, S33F, R203K, G204R, S413R	Sottolignaggio di BA.5 <sup>14</sup>	Proteina rilevata a 50 pg/ml
EG.5	P13L, E31- (90%), R32- (90%), S33- (90%), R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% negli Stati Uniti (18 Sep 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
EG.5.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% in Inghilterra (25 Oct 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
EG.5.1.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% in Inghilterra (25 Oct 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
EG.5.1.3	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% in Inghilterra (25 Oct 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
GE.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% in Inghilterra (25 Oct 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
FL.1.5.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% negli Stati Uniti (18 Sep 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE
HV.1	P13L, E31-, R32-, S33-, R203K, G204R, S413R	Prevalenza stimata >5% negli Stati Uniti (18 Sep 2023)	Stesse mutazioni della proteina nucleocapsidica di XE

\*Tutte le mutazioni sono state testate separatamente. Tutte le mutazioni sono presenti anche nella proteina nucleocapsidica XE, fatta eccezione per P151S.

- **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 vitali da 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 dei test diagnostici in vitro in seguito a una Dichiarazione 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 3) 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 sottolignaggio BA.2).

**Tabella 3: 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>11</sup>	1,0 x 10 <sup>3</sup> pfu/ml
Omicron (B.1.1.529) sottolignaggio BA.2 <sup>12</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 analoga sensibilità.

## Definizioni

<b>Ag</b>	Antigene
<b>SARS-CoV-2</b>	Sindrome respiratoria acuta grave da 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>	Picogramma
<b>pfu</b>	Unità formante placche

1. GISAID Regeneron Database (Regeneron COVID-19 Dashboard) consultazione October 2023
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 October 2023
7. FIND Report on the LumiraDx SARS-CoV-2 Ag test [https://www.finndx.org/wp-content/uploads/2021/10/Lumira\\_Ag-Public-Report\\_v2\\_20211008.pdf](https://www.finndx.org/wp-content/uploads/2021/10/Lumira_Ag-Public-Report_v2_20211008.pdf)
8. Dati archiviati (gen 2022)
9. Dati archiviati (feb 2022)
10. Organizzazione Mondiale della Sanità (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>) consultazione October 2023
11. Dati archiviati (feb 2022)
12. Dati archiviati (maggio 2022)
13. UKHSA Technical Briefing 55 (<https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>)
14. CDC ([https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor\\_1632154493691](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632154493691)) (Accessed October 2023)
15. XBB.1.5 Rapid Risk Assessment ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/22022024xbb.1.5ra.pdf?sfvrsn=7a92619e\\_3](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/22022024xbb.1.5ra.pdf?sfvrsn=7a92619e_3))

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.