

Aggiornamento sulle caratteristiche genetiche di SARS-CoV-2 identificati in Veneto. 2 novembre 2020 – 7 giugno 2022

30 giugno 2022

Ringraziamo l'UOSD Genetica e Citogenetica - Azienda ULSS 3 Serenissima e l'Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona per aver contribuito alla generazione delle sequenze. Si ringraziano inoltre tutti coloro che hanno condiviso le sequenze nel database pubblico GISAID, le ULSS 1, ULSS 2, ULSS 3, ULSS 4, ULSS 5, ULSS 6, ULSS 7, ULSS 8, ULSS 9, U.O.C Microbiologia e virologia dell'Azienda ospedaliera-università di Padova che hanno inviato i campioni oggetto di questo report.

In evidenza

- Nel mese di **maggio 2022** sono stati individuati in Veneto i primi casi di **BA.4 e BA.5**, rispettivamente il 31 maggio e l'11 maggio 2022.
- Il risultato della sorveglianza "*Stima della prevalenza delle varianti VOC (Variant Of Concern) e di altre varianti di SARS-CoV-2 in Italia*", del **7 giugno 2022**, ha confermato la prevalenza della variante Omicron del 100% in Veneto: BA.2 e sublineages (74%), BA.5 (22%), BA.4 (2%), BA.1 e sublineages (1%), e ricombinate BA.1/BA.2 (1%). **BA.2 si conferma essere la variante prevalente in Veneto**, tuttavia, rispetto alla sorveglianza precedente (3 maggio) la sua **frequenza è calata** dal 98.7% al 74% (7 giugno), mentre, **BA.5** è passata rapidamente dallo 0% (3 maggio) al 22% (7 giugno), diventando il **secondo lineage più diffuso** in Veneto.
- All'interno del lineage BA.2 si segnalano i sublineages **BA.2.12.1** e **BA.2.13** che presentano le mutazioni nella proteina Spike L452Q + S704L (BA.2.12.1) e L452M (BA.2.13) associate ad un potenziale aumento della trasmissibilità ed evasione della risposta immunitaria rispetto a BA.2. Ad oggi in Veneto sono stati identificati 12 campioni appartenenti al sublineage BA.2.12.1 e 5 appartenenti al sublineage BA.2.13.
- Nel corso della sorveglianza è stato identificato un **ricombinante BA.1/BA.2 nella provincia di Treviso**. Un campione simile era già stato precedentemente isolato in provincia di Padova.
- Negli ultimi quattro mesi in Veneto sono stati individuati 17 virus ricombinanti, 6 dei quali appartenenti alla variante XE e 5 appartenenti alla variante XJ-like.

Limiti dello studio

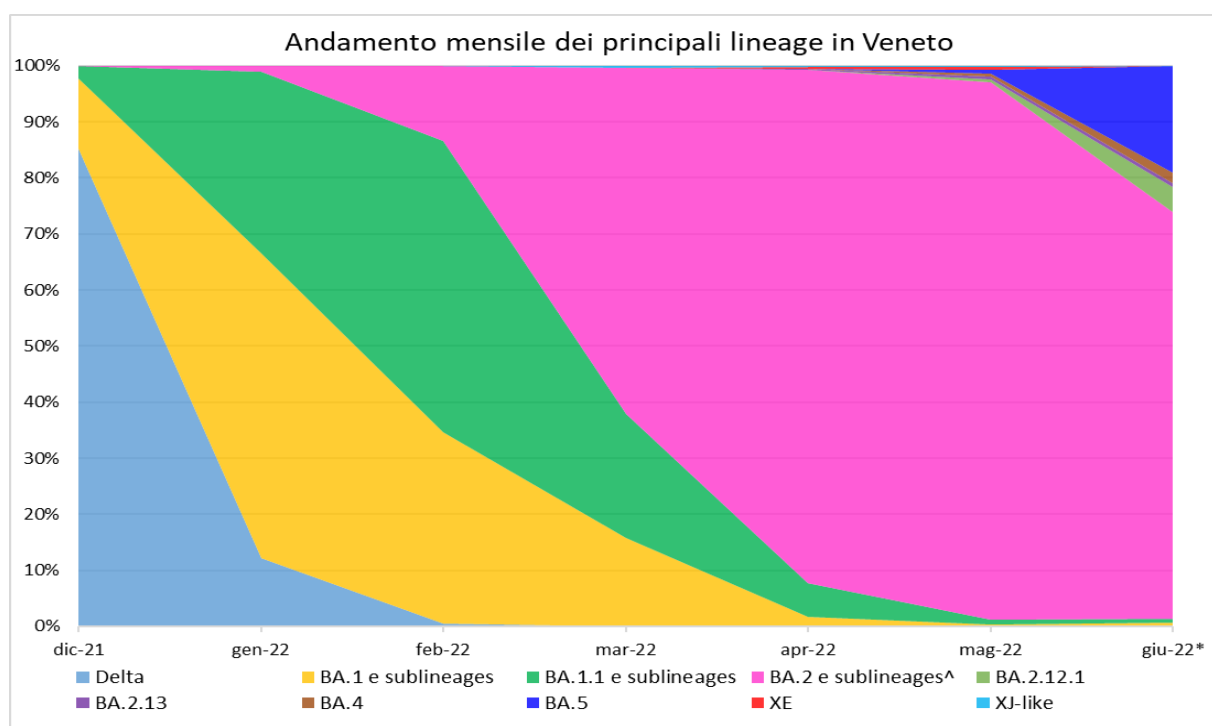
Il numero di campioni del Veneto sequenziati ad oggi è limitato rispetto al numero di casi positivi nella regione e fornisce solo un'istantanea parziale delle possibili varianti circolanti nel territorio.

Descrizione dei nuovi campioni sequenziati in questo report

Nell'ambito del DGR 1424 del 21/10/2020, della DGR n. 805 del 22 giugno 2021 e relativa Procedura Regionale trasmessa con nota prot. n. 304579 è stato ottenuto il genoma completo di un totale di 8987 campioni, di cui 8951 prelevati tra novembre 2020 e giugno 2022 e 36 campioni raccolti tra marzo e ottobre 2020. Nel periodo di rendicontazione (1 marzo - 7 giugno 2022) sono stati sequenziati 2891 campioni.

Resoconto delle varianti rilevate in Veneto

Nel periodo di rendicontazione (marzo-giugno 2022) il **100%** dei campioni identificati nella Regione è risultato appartenere alla **variante Omicron** (figura 1). All'interno della variante Omicron si distinguono cinque *lineages* principali (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5) e diversi *sublineages*. **BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5 e relativi sublineages** sono classificati da ECDC come **VOC (Variants of Concern)**. In particolare, in Veneto, si è assistito a un aumento della proporzione del *lineage* BA.2 (e suoi *sublineages*) che, nel mese di maggio, è arrivato a rappresentare il 98,7% delle sequenze ottenute. A partire dal mese di **maggio** si può notare la **comparsa dei lineages BA.4 e BA.5** (e suoi *sublineages*). Attualmente BA.5 rappresenta il 9% delle sequenze ottenute in Veneto a partire dal 1 giugno mentre il *lineage* BA.4 è ancora poco rappresentato sul territorio regionale.



*dati fino al 16 giugno 2022

^sublineages di BA.2: BA.2.1, BA.2.10, BA.2.10.1, BA.2.12, BA.2.18, BA.2.21, BA.2.22, BA.2.23, BA.2.25, BA.2.3, BA.2.31, BA.2.5, BA.2.8, BA.2.9

Figura 1. Grafico dei principali lineages identificati in Veneto da dicembre 2021 a giugno 2022. Nell'asse delle ordinate è riportata la frequenza delle principali varianti identificate. I sublineages BA.2.12.1 e BA.2.13 vengono indicati a parte perché presentano mutazioni che potrebbero avere un impatto sulla loro trasmissibilità. I ricombinanti XJ-like sono ricombinanti BA.1/BA.2.

In figura 2 sono riportati i grafici che rappresentano l'andamento delle varianti rilevate in Veneto da dicembre 2021 ad oggi suddivise per Provincia. Nel corso dei mesi di maggio e giugno si può notare la comparsa del lineage BA.5 in tutte le Province con conseguente diminuzione dei casi attribuibili al lineage BA.2 (e sublineages).

Andamento delle varianti rilevate in Veneto per Provincia



^sublineages di BA.2: BA.2.1, BA.2.10, BA.2.10.1, BA.2.12, BA.2.18, BA.2.21, BA.2.22, BA.2.23, BA.2.25, BA.2.3, BA.2.31, BA.2.5, BA.2.8, BA.2.9

Figura 2. Grafico dei principali lineages identificati in Veneto da dicembre 2021 al 6 giugno 2022. Nell'asse delle ordinate è riportata la frequenza delle principali varianti identificate. I sublineages BA.2.12.1 e BA.2.13 vengono indicati a parte perché presentano mutazioni che potrebbero avere un impatto sulla loro trasmissibilità. I ricombinanti XJ-like sono ricombinanti BA.1/BA.2.

Caratteristiche della variante Omicron e dei suoi sublineages

L'andamento rilevato in Veneto rispecchia ciò che sta accadendo a **livello Europeo**, dove le VOC Omicron (BA.1, BA.2, BA.4 e BA.5) nell'ultimo mese sono risultate essere dominanti e, all'interno della variante Omicron, la **maggior parte dei casi** è risultata appartenere al *lineage* **BA.2**. Nel corso della seconda metà di giugno 2022 l'ECDC ha segnalato un aumento dei contagi in diversi Paesi europei correlato **all'aumento del numero di casi associati al lineage BA.5**.

All'interno del *lineage* BA.2, i *sublineages* **BA.2.12.1** e **BA.2.13** rilevati in Veneto **destano particolare interesse** per le mutazioni L452Q + S704L (BA.2.12.1) e L452M (BA.2.13) nella proteina Spike, che risultano essere associate ad un potenziale aumento della trasmissibilità ed evasione della risposta immunitaria rispetto a BA.2. Il *sublineage* BA.2.12.1 ha mostrato negli ultimi 30 giorni un trend crescente a livello globale raggiungendo una prevalenza del 28%, in gran parte attribuibile ad un iniziale rapido aumento dei casi in Nord America. In **Veneto** il *sublineage* **BA.2.12.1** è stato rilevato in **11 casi**. Attualmente in **Italia** sono presenti **61** sequenze appartenenti a questo *sublineage* che è stato isolato per la prima volta a inizio maggio (in base ai dati disponibili in GISAID al 16/06/2022). Il *sublineage* **BA.2.13** in Italia è stato rilevato in 7 campioni, **5** dei quali in **Veneto**. Al momento non sono disponibili evidenze sulla gravità della malattia associata a BA.2.12.1 e BA.2.13.

I *lineages* **BA.4** e **BA.5** sono stati identificati per la prima volta, rispettivamente, a gennaio e febbraio 2022 in Sud Africa, dove sono diventati i *lineages* più diffusi a partire da maggio 2022. Le mutazioni che definiscono la proteina Spike di BA.4 e BA.5, rispetto a BA.2, sono la delezione Δ69-70 e le sostituzioni amminoacidiche L452R, F486V e R493Q nel dominio di legame al recettore (RBD). Tali sostituzioni amminoacidiche destano interesse in quanto sembrano conferire a BA.4 e BA.5 una maggiore capacità di evasione immunitaria. Studi preliminari infatti suggeriscono un cambiamento significativo nelle proprietà antigeniche di BA.4 e BA.5 rispetto a BA.1, principalmente, e BA.2. BA.4 e BA.5 infatti, se comparati a BA.1 e BA.2, vengono neutralizzati in maniera meno efficiente dai sieri di individui vaccinati con tre dosi o dai sieri di individui che si sono ammalati dopo aver effettuato un ciclo vaccinale completo.

A livello globale BA.4 e BA.5 rappresentano rispettivamente il **3%** e il **6%** delle varianti circolanti. Nelle ultime settimane, in Portogallo, BA.5 è diventato il *lineage* dominante e la sua crescita è stata accompagnata da un aumento dei casi di COVID-19 nel Paese. La maggiore trasmissibilità riportata per BA.4/BA.5 suggerisce che questi *lineages* diventeranno dominanti in Europa con un probabile conseguente aumento dei casi COVID-19 nelle prossime settimane. Tuttavia, nella maggior parte dei Paesi Europei stiamo assistendo ad un calo delle infezioni notificate.

Vengono costantemente raccolte evidenze da diversi Paesi che indicano come non sia stato osservato alcun aumento di gravità della malattia associata a questi due *lineages*. Sono necessarie ulteriori prove per chiarire l'efficacia degli anticorpi monoclonali (mAb) nei confronti di BA.4 e BA.5. Attualmente in **Italia** le sequenze appartenenti al *lineage* **BA.4** sono **166** di cui **6 segnalate in Veneto**. La prima sequenza Veneta risale al 31 maggio 2022 (in base ai dati disponibili in GISAID al 16/06/2022). Le sequenze appartenenti al *lineage* **BA.5** rilevate in **Italia** sono **265** di cui **36 isolate in Veneto** (GISAID 16/06/2022): 6 in provincia di Padova, 6 in provincia di Verona, 1 in provincia di Belluno, 4 in provincia di Treviso, 9 in provincia di Venezia, 2 in provincia di Rovigo e 8 in provincia di Vicenza. La prima sequenza BA.5 rilevata in Veneto risale all'11 maggio 2022.

Ricombinanti della variante Omicron in Veneto

A partire da marzo 2022 sono state identificate in Veneto cinque tipologie di ricombinanti tra due *sublineages* della variante Omicron. Per ricombinante si intende un virus contenente tratti del genoma appartenenti a due o più varianti diverse; questi eventi di ricombinazione si verificano quando più di una variante infetta e si replica all'interno dello stesso individuo. Oltre alle due tipologie di ricombinanti identificate nel mese di marzo (BA.1/BA.2 XJ-like e BA.2/BA.1.1), già descritte nel corso del precedente report, a partire dal mese di aprile sono stati individuati altri tre tipi di ricombinanti.

Il **primo**, denominato **XE**, è stato isolato per la prima volta a metà aprile in provincia di Verona. Successivamente sono stati rilevati altri tre casi in provincia di Verona, uno a Treviso e uno in provincia di Venezia. XE è un ricombinante **BA.1/BA.2** con punto di ricombinazione stimato intorno alla posizione 11537, nella regione della ORF1a che codifica per la proteina NSP6. Al momento in Italia, oltre alle sei sequenze in questione, è stato rilevato un solo altro caso di variante XE in Friuli Venezia Giulia (GISAID 16/06/2022). Ad oggi non si conoscono ancora le caratteristiche fenotipiche di tale variante. La variante XE si è rapidamente diffusa tra marzo e aprile 2022 nel Regno Unito dove i casi totali attualmente riportati sono poco più di 2000.

Nel corso del mese di maggio, in provincia di Venezia, è stato isolato un **secondo tipo di ricombinante** originato dalla ricombinazione **BA.1.1/BA.2**. Esso non risulta simile a nessun altro virus precedentemente identificato in Veneto. La comparazione della sequenza genetica di questo ricombinante con le sequenze ottenute a livello globale ha rivelato che il virus è simile ai ricombinanti BA.1.1/BA.2 denominati XM e identificati in diversi paesi europei (Germania, Danimarca, Croazia, Paesi Bassi, Austria, Portogallo, Inghilterra e Scozia), ma si differenzia da questi per alcune mutazioni nell'ORF1a, nella Spike e nell'N. Come i ricombinanti XM, il punto di ricombinazione si colloca tra le posizioni 17410 e 19955, all'interno della ORF1b nella regione che codifica per le proteine NSP13, 14 e 15. La proteina Spike di questo ricombinante possiede la sequenza tipica del *lineage* BA.2, ma si differenzia da questo per l'assenza di una mutazione peculiare (S:R408S) e per l'acquisizione della mutazione S:G446V, presente solo in altre 68 sequenze appartenenti al *lineage* BA.2 (e *sublineages*) a livello globale, nessuna di queste in Italia (in base ai dati disponibili in GISAID al 16/06/2022).

Sempre nel mese di maggio è stato sequenziato un **terzo tipo di ricombinante**, proveniente dalla provincia di Padova. Esso risulta sempre dalla ricombinazione **BA.1/BA.2** ma si differenzia dai precedenti poiché il punto di ricombinazione si colloca tra le posizioni 5386 e 6513, nella regione dell'ORF1a che codifica per la proteina NSP3. Nel corso del mese di giugno è stato individuato un altro campione di questo tipo proveniente dalla provincia di Treviso.

Risultati delle sorveglianze ISS da aprile a giugno 2022

In tabella 1 sono riportati sinteticamente i risultati ottenuti dalle tre sorveglianze ISS effettuate tra aprile e giugno 2022, per le quali sono stati analizzati 254 (sorveglianza del 4 aprile 2022), 233 (3 maggio 2022) e 98 (7 giugno 2022) campioni. In tutte le sorveglianze in questione la totalità dei campioni appartiene alla variante Omicron. Come si può notare, a partire da aprile, si è assistito ad un calo del *lineage* BA.1 (e *sublineages*) e al corrispettivo aumento della prevalenza del *lineage* BA.2 (e *sublineages*).

Lineage	Sublineage	Sorveglianza 04/04/2022	Sorveglianza 03/05/2022	Sorveglianza 07/06/2022
BA.1 e sublineages		89,8%	0,4%	1,0%
BA.2 e sublineages		10,2%	98,7%	74,0%
BA.4		0%	0%	2%
BA.5 e sublineages		0%	0%	22%
ricombinante BA.1.1/BA.2		0%	0,9%	0%
ricombinante BA.1/BA.2		0%	0%	1%

Tabella 1. Lista dei lineages identificati in Veneto nel corso delle tre sorveglianze avvenute tra aprile e giugno 2022. Tutti i campioni analizzati appartengono alla variante Omicron.

Nel corso della sorveglianza del 7 giugno 2022 il calo della prevalenza del lineage BA.2 è stato accompagnato da un aumento del lineage BA.5. In tabella 2 viene riportata la percentuale di tutti lineages identificati nel corso dell'ultima sorveglianza di giugno mentre in tabella 3 si possono osservare le diverse percentuali del lineage BA.5 nelle varie Province.

lineage	%
BA.1	1%
BA.2	54%
BA.2.10	1%
BA.2.12	1%
BA.2.12.1	5%
BA.2.13	1%
BA.2.22	1%
BA.2.3	1%
BA.2.36	2%
BA.2.38	1%
BA.2.9	6%
BA.4	2%
BA.5	22%
Ricombinante (BA.1/BA.2)	1%

Tabella 2. Percentuale dei lineages individuati in Veneto (sorveglianza del 7 giugno 2022)

Provincia	% BA.5
Verona	14%
Padova	23%
Belluno	5%
Treviso	23%
Vicenza	23%
Rovigo	5%
Venezia	9%

Tabella 3. Prevalenza del lineage BA.5 per Provincia (sorveglianza del 7 giugno 2022)

Referenze

- ECDC, SARS-CoV-2 variants of concern as of 9 June 2022
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- WHO - Weekly epidemiological update on COVID-19 - 15 June 2022
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2022>
- ECDC, Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA
<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5>
- National Institute of Health. Genetic diversity of the new coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) in Portugal, May 2022.
<https://insaflu.insa.pt/covid19/>
- ECDC, SARS-CoV-2 variants of concern as of 16 June 2022
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
- WHO, Tracking SARS-CoV-2 variants
<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- GISAID, <https://www.gisaid.org/>
- www.virological.org
- Overview of Variants/Mutations
<https://covariants.org/variants>
- Tuekprakhon A. et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum.
<https://doi.org/10.1101/2022.05.21.492554>
- Willett B.J. et al. Distinct antigenic properties of the SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5.
<https://doi.org/10.1101/2022.05.25.493397>
- Wang Q et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants evolved to extend antibody evasion.
<https://doi.org/10.1101/2022.05.26.493517>
- Cao Y. et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection.
<https://doi.org/10.1101/2022.04.30.489997>
- Yamasoba D. et al. Sensitivity of novel SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.2.11, BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 to therapeutic monoclonal antibodies. bioRxiv.2022.05.03.490409.
<http://biorxiv.org/content/early/2022/05/03/2022.05.03.490409.abstract>

- Cameroni, E. et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* 602, 664–670 (2022).
- Park YJ. Et al., Imprinted antibody responses against SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *bioRxiv* [Preprint]. 2022 Jun 2:2022.05.08.491108. doi: 10.1101/2022.05.08.491108. Planas, D. et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* (2021) <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03827-2>