

Padova, 5 ottobre 2022

SARS-CoV-2: CRITICITÀ NELL'USO DEI TEST ANTIGENICI NEL TRACCIAMENTO DEI POSITIVI

Test antigenici vs Test molecolari - pubblicato studio su «Nature» che mostra la scarsa efficacia dei test antigenici nel contenimento dell'epidemia da Covid-19

Nonostante l'approvazione senza precedenti di più vaccini nei due anni successivi all'emergenza globale SARS-CoV-2, la distribuzione non capillare di questi unitamente al declino immunitario hanno determinato l'evolversi e la diffusione di nuove varianti.

I test alla popolazione, che mirano a identificare e isolare individui infetti per spezzare la catena di trasmissione, rimangono uno strumento fondamentale per controllare la diffusione del virus.

Il gold standard per i test diagnostici SARS-CoV-2 è un test molecolare che ha un'elevata sensibilità e specificità ma richiede analisi di laboratorio per amplificare le sequenze genomiche, il che significa che i risultati sono spesso soggetti a segnalazione di ritardi. Al contrario, i test dell'antigene sono test immunologici e possono fornire risultati in meno di 30 min. Questi test sono facili da usare ed economici, con almeno 400 test disponibili in commercio in tutto il mondo. Tuttavia, la sensibilità del test dell'antigene è minore di quella dei test molecolari, in particolare quando la carica virale è inferiore (cioè all'inizio o prima del periodo infettivo), determinando risultati falsi negativi più frequenti.

Nello studio *Impact of antigen test target failure and testing strategies on the transmission of SARS-CoV-2 variants* pubblicato sulla prestigiosa rivista «Nature Communications» e condotto da un team di ricercatori dell'Università di Padova e dell'Imperial College di Londra coordinati dal prof. Andrea Crisanti, si evidenziano nuovi limiti dei test antigenici diffusi in assenza di test molecolari a fini diagnostici o di conferma. In particolare, dimostra che i sistemi di sorveglianza genomica che si basano sul test della popolazione dell'antigene per identificare i campioni per il sequenziamento hanno influenzato il rilevamento delle varianti del test dell'antigene di fuga.

«Qui descriviamo una variante SARS-CoV-2 che sfugge ai test dell'antigene N a causa di molteplici sostituzioni di amminoacidi dirompenti nella proteina N – **spiega il prof. Andrea Crisanti, Direttore del Dipartimento di Medicina molecolare dell'Università di Padova** -. Adattando un modello compartimentale multiceppo ai dati genomici ed epidemiologici, dimostriamo che il test antigenico diffuso nella regione italiana del Veneto ha favorito la diffusione non rilevata della variante antigene-escape rispetto al resto d'Italia.

Finora, i test dell'antigene hanno contribuito positivamente alla sorveglianza delle principali varianti SARS-CoV-2, poiché entrambe le varianti discordanti precedentemente identificate avevano una capacità di adattamento virale (*leggi* R0) limitata e circolavano a bassa prevalenza. Tuttavia, poiché i test dell'antigene continuano a svolgere un ruolo vitale nella sorveglianza e nel controllo di COVID-19, rimane il rischio che l'assenza o l'uso limitato dei test molecolari possa non segnalare l'emergere di varianti in grado di sfuggire al test dell'antigene. Sebbene molti studi abbiano valutato i vantaggi economici ed epidemiologici dell'antigene rispetto alle strategie di test molecolari, nessuno ha studiato come tali strategie sarebbero influenzate da una variante che può sfuggire al rilevamento mediante il test dell'antigene.»

La ricerca presenta per la prima volta i risultati di uno studio di sorveglianza ospedaliero nella Regione Veneto (Italia), che porta a identificare una variante virale che sfugge al rilevamento mediante test antigenici, caratterizzata da molteplici sostituzioni di amminoacidi dirompenti nell'antigene N. Poiché questa variante è risultata circolante con maggiore frequenza in Veneto, dove il 57% dei test condotti tra settembre 2020 e maggio 2021 erano antigenici, rispetto al resto d'Italia, dove solo il 35% dei test condotti erano antigenici, si è verificata successivamente l'ipotesi che l'aumentata frequenza dei test antigenici in Veneto rispetto al resto d'Italia avrebbe potuto favorire la trasmissione non rilevata della variante discordante.

Si legge sullo studio: la sensibilità sia dell'antigene che dei test molecolari può essere influenzata da mutazioni virali, che sono monitorate dalla sorveglianza genomica (tipicamente dal sequenziamento dell'intero genoma di una proporzione di campioni RT-PCR-positivi). Il monitoraggio antigenico della proteina spike è di routine in quanto le mutazioni possono provocare una fuga immunitaria e una riduzione delle prestazioni dei test molecolari, come è stato osservato con i COV Alpha e Omicron. Sebbene il monitoraggio antigenico della proteina N sia stato più limitato, due studi hanno riportato varianti con mutazioni del gene *N*, che hanno portato a risultati del test dell'antigene molecolare positivi ma negativi (cioè risultati discordanti del test).

A tal fine, ai dati epidemiologici e genomici registrati in Veneto e nel resto d'Italia, i ricercatori hanno adottato un modello compartimentale multi-ceppo di trasmissione SARS-CoV-2, che tiene conto dei test sulla popolazione, della vaccinazione e degli interventi non farmaceutici, permettendo così di ricostruire le incidenze specifiche delle varianti. È stato inoltre testato l'impatto di diversi scenari di test controfattuali sulla dinamica di trasmissione, sulle prestazioni dei test diagnostici e sulla sorveglianza genomica delle varianti SARS-CoV-2 in fuga e concordanti.

«Insieme, i nostri risultati gettano nuova luce sui limiti dei test antigenici di massa in assenza di test molecolari e sull'importanza di mantenere i test molecolari, non solo a fini diagnostici ma anche per scopi di monitoraggio e sorveglianza.» **conclude Crisanti.**

La metodologia

Tra il 15 settembre 2020 e il 16 ottobre 2020, abbiamo condotto uno studio di sorveglianza ospedaliera presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Italia) per confrontare le prestazioni dei test antigenici rapidi SARS-CoV-2 con i tamponi molecolari RT-PCR. Durante lo studio ospedaliero, 1441 soggetti che rappresentano il 44% di tutti i pazienti esaminati (3290) nei reparti di Emergenza e Malattie Infettive sono stati testati sia con antigene (Abbott) che molecolare (Simplexa™ COVID-19 Direct Kit, Diasorin Cypress, CA, US). I pazienti di età compresa tra 0 e 19 anni sono stati sottoposti quasi esclusivamente al test molecolare, in linea con il regolamento scolastico che prevedeva un test molecolare negativo per la riammissione scolastica. Per evitare distorsioni, abbiamo limitato l'analisi ai pazienti di età superiore ai 20 anni, che rappresentavano 1387 soggetti che hanno eseguito entrambi i test e 1254 soggetti che hanno eseguito un solo test.

Link allo studio:

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-33460-0>