

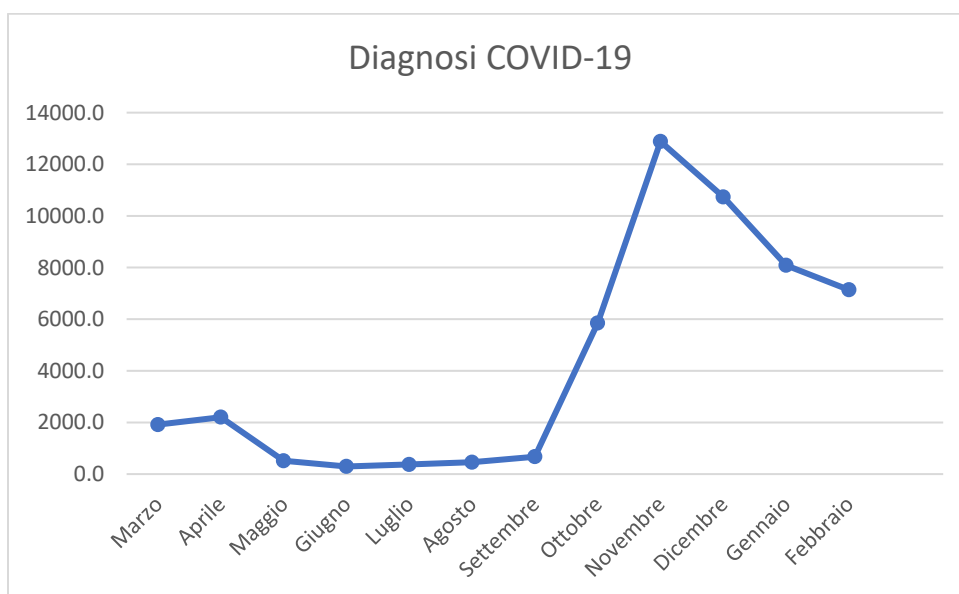
Relazione scientifica sugli allegati 2 e 3 all'Ordinanza n. 22/2021 del Presidente della Regione Emilia Romagna

I documenti tecnico-scientifici allegati all'Ordinanza del Presidente della Regione Emilia Romagna (allegati 2 e 3) intendono giustificare le misure straordinarie di chiusura delle scuole primarie e secondarie nel territorio della AUSL Bologna sulla base di tre considerazioni principali:

1. Aumento del numero di casi di COVID-19 nel territorio
2. Aumento del numero di focolai scolastici e quindi del contributo della frequenza scolastica nella diffusione del SARS-CoV-2.
3. Caratteristiche di maggiore infettività della variante SARS-CoV-2 VOC.202012/01 (c.d. "variante inglese")

1. Aumento del numero di casi di COVID-19 nel territorio

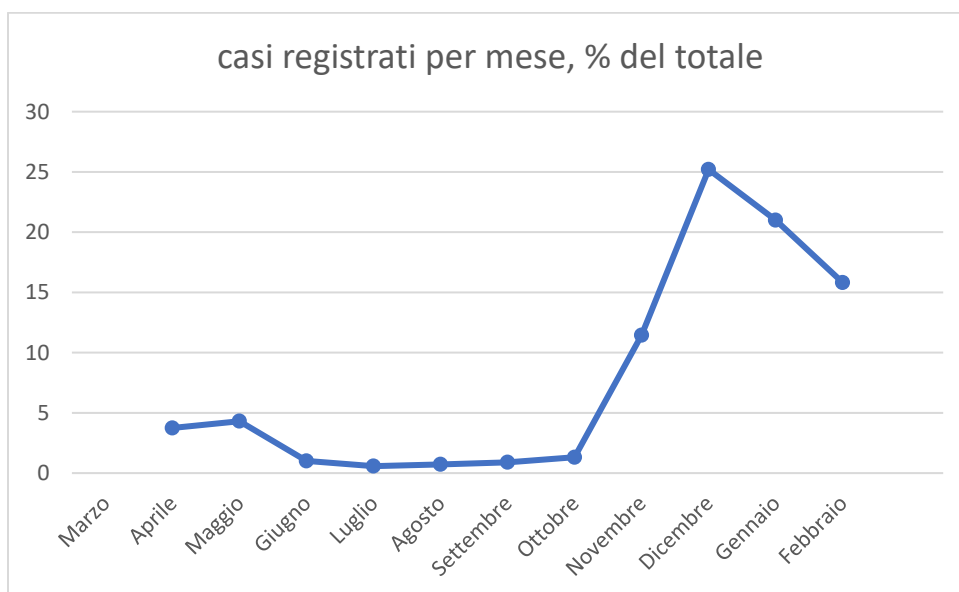
Per quanto riguarda il punto 1, si riporta qui il grafico dei casi totali di diagnosi di COVID-19 mensili, tratto dai dati inseriti nell'allegato 2 all'Ordinanza.



Dall'analisi del grafico appare che il numero totale di casi di COVID-19 diagnosticati è in diminuzione dal mese di novembre, nonostante che le scuole dell'infanzia, le scuole primarie e secondarie di primo grado siano rimaste sempre in presenza.

Nel mese di febbraio si nota un lieve rallentamento della discesa, ma non certo un "incremento rispetto all'inizio del mese di febbraio di 7136 soggetti pari ad una crescita del 16,2%." come riportato nell'Allegato 2. Quest'affermazione si basa su di un'ambigua

definizione di “crescita”. Sembra che l’estensore del documento tecnico abbia calcolato non già la crescita dei casi rispetto al mese precedente, ma la percentuale di casi registrati nel mese di febbraio rispetto al totale dei casi registrati durante tutto il periodo pandemico nel territorio di riferimento. In questo modo il documento giunge alla conclusione che i casi di febbraio rappresentino “una crescita del 16,2%”. Per definizione (cfr. Treccani) la crescita è “l’atto di crescere” cioè “*Diventare maggiore in relazione a determinate qualità o condizioni (specificate dal complemento introdotto dalle prep. di o in)*”. Manca pertanto la definizione delle “determinate qualità o condizioni” che avrebbero consentito di contestualizzare il dato del 16,2% ivi riportato e di valutarlo criticamente. Infatti, il dato avulso del mese di febbraio non consente di rappresentare correttamente l’andamento dell’epidemia che per sua natura si sviluppa nel tempo. Qualora si applicasse all’intero periodo epidemico considerato il calcolo utilizzato nel suddetto allegato per il solo mese di febbraio, si otterrebbe l’andamento riportato nel seguente grafico:

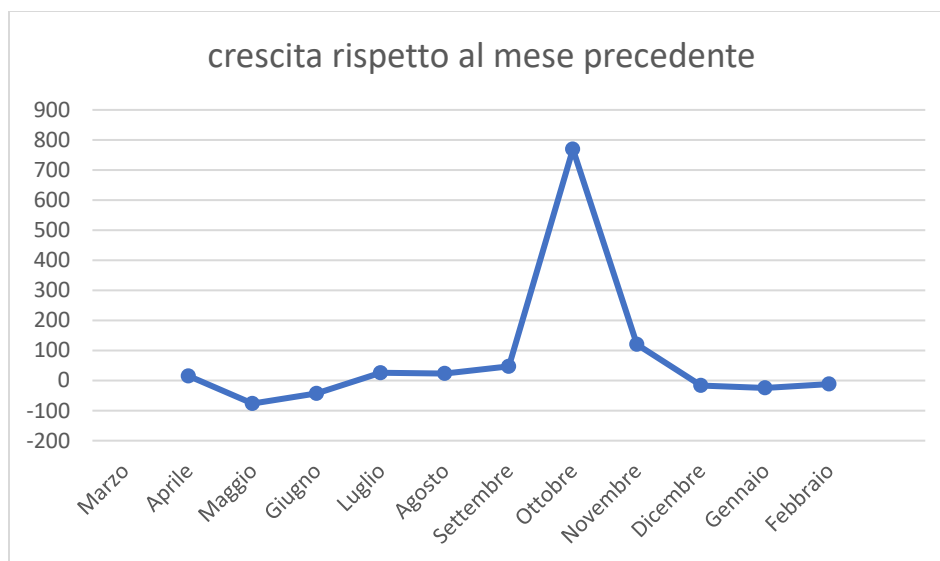


Si può osservare da questo grafico che i casi registrati nel mese di febbraio sono in percentuale meno rispetto ai casi osservati nei mesi di dicembre e gennaio, quando come ricordato sopra le scuole almeno del primo ciclo non sono state oggetto di ordinanza di chiusura.

D'altra parte, è uso in epidemiologia calcolare la crescita dei casi secondo la formula:

$$\text{crescita casi} = (\text{casi mese attuale} - \text{casi mese precedente}) / \text{casi mesi precedente}$$

applicando quindi questa formula al caso in questione, si ottiene un andamento apprezzabile dal grafico seguente:

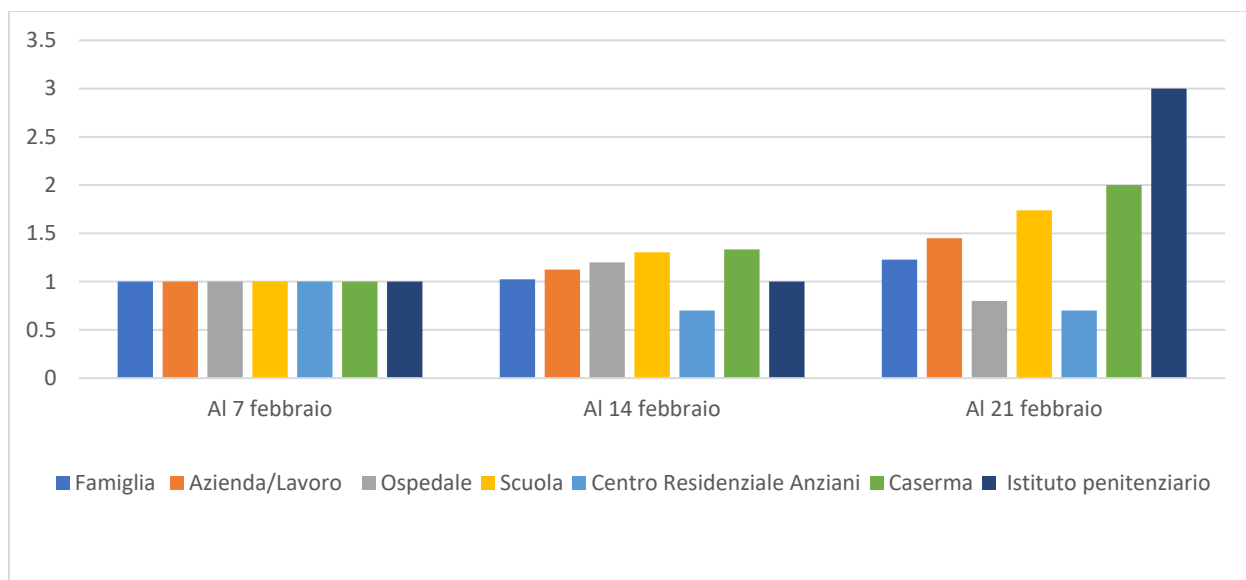


Preme notare dall'analisi di questo grafico che: (I) **valori negativi indicano una decrescita**, non già una crescita; (II) **nei mesi di dicembre, gennaio e febbraio, i casi sono in decrescita** rispetto al mese immediatamente precedente, con una **riduzione nel mese di febbraio rispetto a gennaio dell'11,7%**. Va comunque notato che i dati di febbraio si fermano al 21 e sono difficilmente comparabili con il mese precedente.

In conclusione, quand'anche sono stati registrati nel territorio di riferimento più di 7000 casi di infezione da SARS-CoV-2 nel mese di febbraio 2021, questi valori non appaiono in aumento del 16% rispetto al mese precedente.

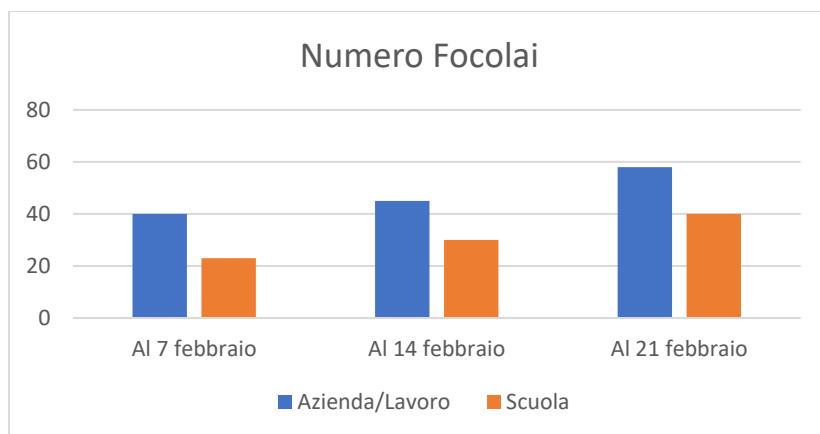
2. Aumento del numero di focolai scolastici

Per quanto riguarda il secondo punto, il documento rileva un incremento del numero di focolai scolastici nel mese di febbraio. A questo proposito il documento è vago sulla definizione di "focolaio", che dovrebbe intendersi come l'emergenza di 2 o più casi secondari epidemiologicamente collegato ad un caso indice. Altra cosa sarebbe invece il rilevamento di molteplici casi epidemiologicamente scollegati, ma collegati per esempio dalla frequentazione dello stesso istituto scolastico. In assenza infatti di un link epidemiologico diretto (cioè della contezza che i casi secondari sono insorti a seguito del contatto con il caso primario nell'ambito del luogo frequentato), non è possibile definire l'occorrenza di casi collegati solo dalla frequentazione dello stesso luogo come "focolaio". Si ritornerà su questo punto più oltre. Per ora, assumiamo che i focolai riportati nel documento siano effettivamente focolai definiti dall'emergenza di casi secondari. L'analisi dell'andamento temporale del numero di focolai per luogo durante i periodi del mese di febbraio analizzati nel documento tecnico consente di valutare se essi siano in aumento, e con che velocità. Per questo scopo, i dati sono normalizzati al numero di focolai registrati in ciascun ambito nel primo periodo, di modo da facilitare la comparazione tra ambiti diversi. I risultati sono riportati nel grafico seguente:



È possibile apprezzare come invero **l'aumento dei focolai in ambito scolastico osservato al 21 febbraio sia minore rispetto all'aumento osservato in Caserme e la metà dell'aumento osservato in Istituti Penitenziari, e comparabile all'aumento osservato in ambito lavorativo**. D'altra parte, i focolai diminuiscono nei luoghi raggiunti dalla campagna vaccinale (Ospedale e Centri residenziali per Anziani). Nonostante che l'incremento di focolai sia maggiore in Caserme e Istituti Penitenziari che in ambito scolastico, apparentemente le misure di sanità pubblica consigliate al Presidente della Regione non comprendono la chiusura dei suddetti luoghi.

In secondo luogo, il documento non valuta la consistenza relativa dei focolai rispetto al numero delle scuole o dei luoghi come caserme e istituti penitenziari. Da una rapida analisi, nella Città Metropolitana di Bologna (il cui territorio è interessato dall'ordinanza in questione) insistono 906 scuole o istituti scolastici (<https://www.tuttitalia.it/emilia-romagna/provincia-di-bologna/55-scuole/>). Pertanto, i focolai rilevati nell'ultimo periodo interessano al massimo solo il 4.4% di tutte le scuole (assumendo che ogni focolaio si sia verificato in una scuola diversa). Infine, anche dal punto di vista della consistenza numerica assoluta, i focolai in ambito scolastico sono meno dei focolai osservati in ambito lavorativo, come apprezzabile dal seguente grafico:



In terzo luogo, preme ritornare sulla definizione di focolaio e di affinare l'analisi su questo punto, grazie ai dati raccolti dal Ministero dell'Istruzione. I Dirigenti Scolastici comunicano infatti al Ministero il numero di tamponi effettuati a soggetti epidemiologicamente collegati in ambito scolastico ad ogni caso indice (cioè il caso primario identificato), nonché la percentuale di questi tamponi che sono risultati positivi. Questi dati sono di estrema utilità per calcolare la cosiddetta "attack rate", una stima di quanti casi secondari un caso primario causa. È noto che l'attack rate sia minore nei bambini e negli adolescenti, per ragioni biologiche (minore espressione del recettore per SARS-CoV-2) (Bunyavanich et al., 2020) e immunologiche (presenza di cellule T memoria e di anticorpi crossreattivi da precedente contatti con altri betacoronaviridae) (Ng et al., 2020). Queste ragioni rendono i soggetti giovani meno suscettibili all'infezione ed alla sua trasmissione, come riportato da diverse meta-analisi (per esempio, (Viner et al., 2020)).

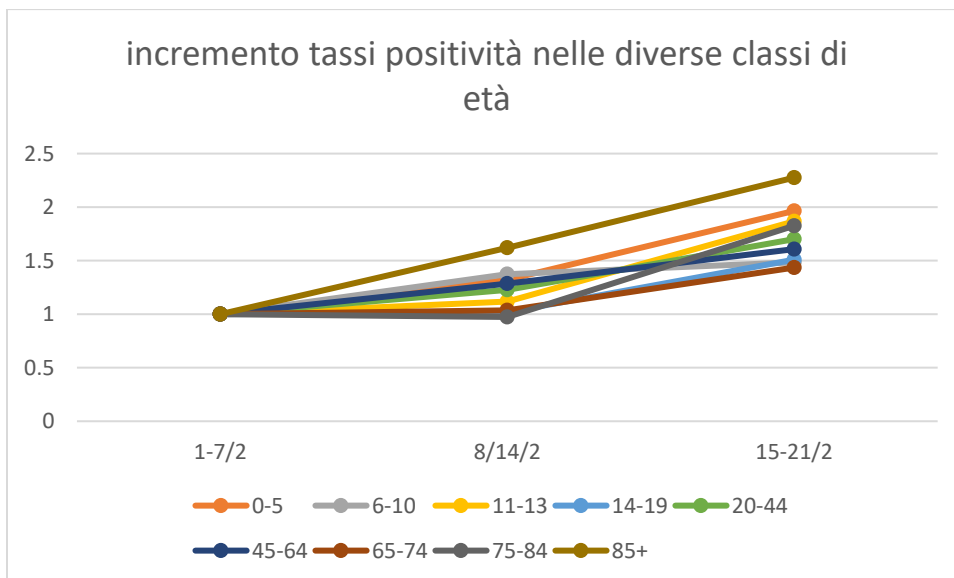
La seguente tabella è basata sui valori raccolti dal Ministero dell'Istruzione nella settimana al 24 febbraio 2021 per le scuole con codice meccanografico iniziante con "BO" (cioè nel territorio interessato dall'ordinanza):

caso indice	tamponi totali a seguito di caso indice	casi secondari	Attack Rate (AR, %)
Personale non docente	96	4	4.2
Personale docente	168	19	11.3
bambino scuola dell'infanzia	37	0	0.0
studente scuola primaria	371	8	2.2
studente scuola secondaria di I grado	383	23	6.0
studente scuola secondaria di II grado	216	15	6.9

È possibile notare come **i casi secondari siano molti di più quando il caso indice sia un docente**. Nel caso della scuola primaria, i casi secondari causati da un bambino caso primario sono molto rari, pari a solo il 2.2% di tutti i tamponi analizzati. In totale, i casi secondari osservati, indipendentemente dal fatto che il caso primario fosse un adulto o

uno studente, sono stati 69 (sessantanove) nella settimana conclusasi il 24 febbraio, pari al 5.4% di tutti i tamponi (1271) effettuati. Preme sottolineare come dal report tecnico nella settimana 15-21 febbraio su tutto il territorio della AUSL siano stati rilevati 2964 casi positivi. Pertanto, **il contributo dei casi secondari causati dalla “frequenza scolastica in presenza” sui casi totali** (pur nell'approssimazione dovuta al lieve disallineamento temporale tra questi dati e quelli riportati dal report allegato all'ordinanza) sia **pari allo 0,02%**. Si tratta di un contributo esiguo, totalmente marginale e in linea con quanto osservato in letteratura.

Infine, il rapporto evidenzia un aumento maggiore nelle fasce di età scolastica rispetto al resto della popolazione. Purtroppo, manca un grafico comparativo in cui questi aumenti vengono comparati al valore dei tassi di infezione nella prima settimana di febbraio. Questo grafico è stato quindi costruito e viene riportato qui di seguito:



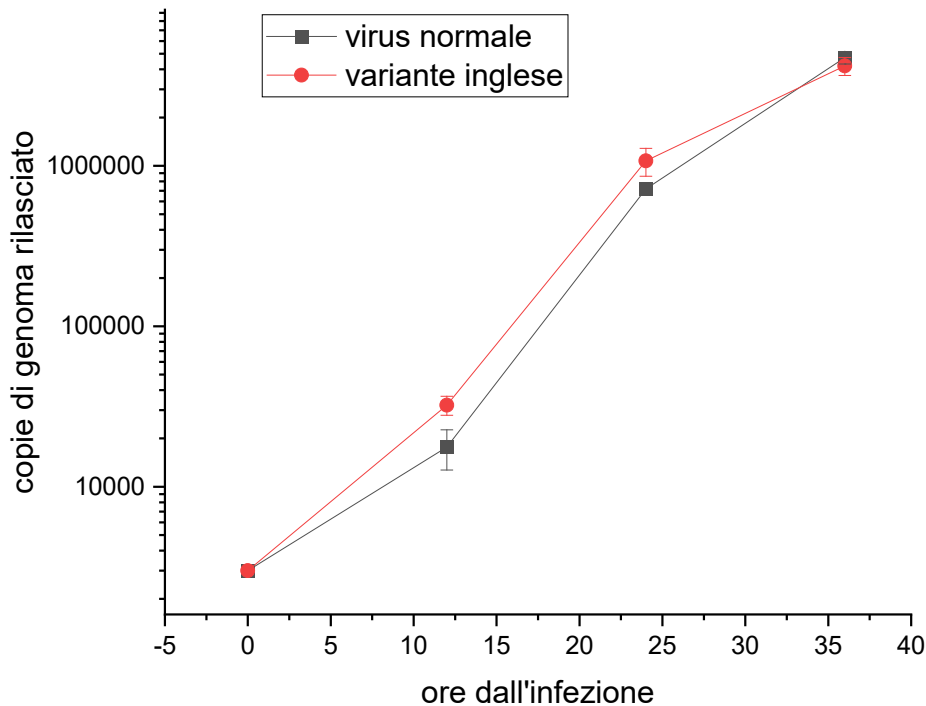
Appare evidente come **non ci sia un aumento superiore nelle fasce di età scolastiche, rispetto al resto della popolazione**. Spicca l'aumento nella fascia degli ultra-ottantacinquenni, mentre **l'aumento nella fascia di età 6-10, particolarmente colpita dall'interruzione della didattica in presenza, si interrompe dalla seconda alla terza settimana di febbraio**. In conclusione, i tassi di infezione non aumentano maggiormente nella popolazione scolastica rispetto alla popolazione generale. Anzi, nel caso della popolazione di età 6-10 anni, l'incremento rallenta già dalla seconda alla terza settimana e si mantiene comunque inferiore per esempio all'incremento registrato tra gli adulti da 20 a 64 anni.

3. Caratteristiche della variante SARS-CoV-2 VOC.202012/01 (c.d. “variante inglese”)

In terzo luogo, in una lettera al capo di gabinetto, la Dott.ssa Petropulacos Direttrice della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare delinea brevemente le caratteristiche della c.d. variante inglese VOC 202012/01. Detta variante viene definita come *“caratterizzata da una più elevata carica virale nel soggetto infetto che risulta inoltre rimanere contagioso per un periodo prolungato. Tutto ciò, in associazione a comportamenti individuali con non rispettino le misure di prevenzione, comporta una ormai accertata maggiore trasmissibilità di questa variante, stimabile nella realtà italiana, secondo i dati derivanti dalla survey promossa da ISS in un incremento stimabile nel 36%.”*

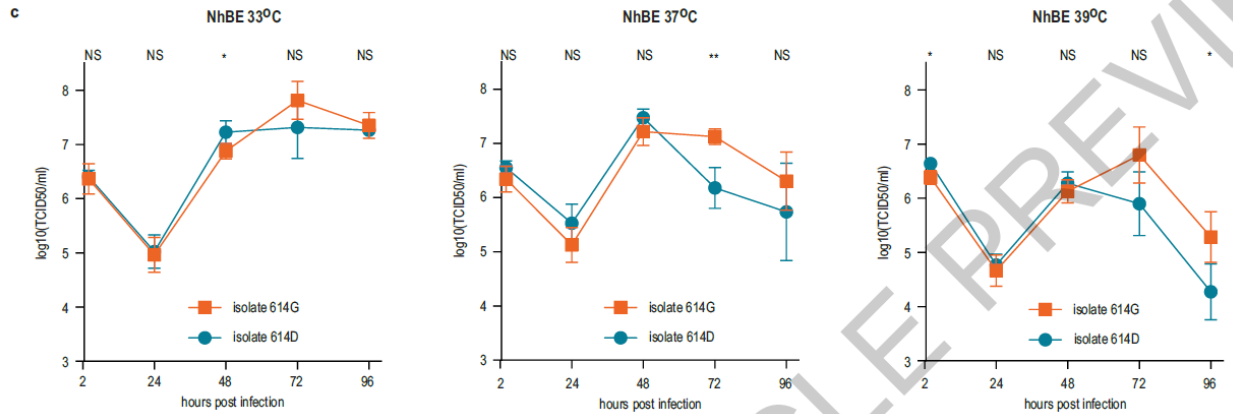
Valutiamo ora la letteratura scientifica sulla cd. Variante inglese. Innanzitutto, esistono 4 studi condotti in laboratorio sulla capacità infettiva della suddetta variante su cellule modello delle vie aeree umane.

Nel primo studio, usando virus SARS-CoV-2 normale e variante, gli autori riportano i risultati della media di 2 esperimenti condotti in vitro in cui hanno misurato la quantità di virus rilasciata dalle cellule infettate (Plante et al., 2020). Questo rilascio potrebbe essere certo conseguente alla formazione di virus maturo da parte delle cellule infettate (e quindi ad una maggiore infezione), ma anche di lisi delle cellule stesse, o di rilascio di materiale genetico virale immaturo attraverso altri meccanismi ancora non noti. In secondo luogo, gli autori svolgono 2 replicati biologici degli esperimenti succitati. Ogni esperimento è svolto in 3 replicati tecnici, una pratica comune in laboratorio. Normalmente, i risultati dei 3 replicati tecnici vengono mediati e costituiscono il risultato di un singolo replicato biologico. I replicati biologici indipendenti vengono poi mediati e su di essi vengono applicati test statistici per appurare se le differenze misurate sono significative. In questo lavoro invece gli autori decidono di trattare ogni replicato tecnico come un esperimento indipendente e quindi di effettuare l'analisi statistica su di un totale di 6 esperimenti indipendenti (che però sono in realtà solo 2). Quando vengono rianalizzati i dati mediando i 3 replicati tecnici per ottenere 2 esperimenti, e quindi mediando i risultati dei 2 esperimenti indipendenti, si ottengono i seguenti risultati:



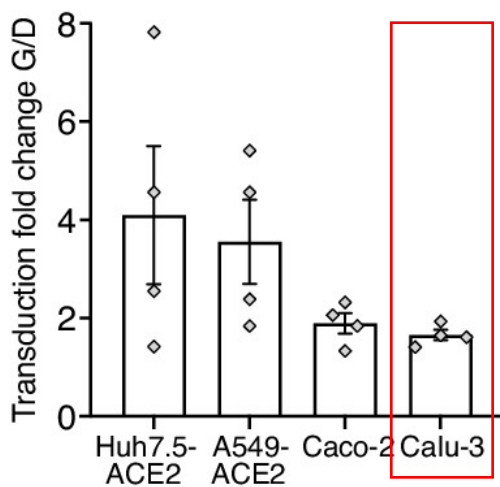
È possibile apprezzare che non ci sono differenze a 36 ore dall'infezione e che ai tempi precoci, la quantità di materiale genetico rilasciata dalle cellule infette con la c.d. variante inglese vari da 1.8 a 0.8 volte quella rilasciata dalle cellule infettate con la variante normale di SARS-CoV-2.

In un secondo studio pubblicato sulla stessa rivista qualche giorno fa non si trovano infatti differenze nell'infettività di cellule respiratorie a temperature normali (33 come quelle dell'epitelio nasale, 37 gradi come quelle delle basse vie aeree o 39° come nel caso di febbre) (Zhou et al., 2021). Per illustrare questa conclusione, copiamo qui sotto un grafico tratto dalla pubblicazione in questione che riporta le quantità di virus replicato in funzione del tempo (in arancione il virus variante inglese, in blu il virus normale). Gli autori di questo lavoro invece dimostrano che la variante inglese conferisce un vantaggio rispetto al virus normale in esperimenti di competizione. In altre parole, la variante inglese in qualche modo soppianta il virus normale. Questa proprietà non appare però legata all'infettività che come detto non è diversa in cellule umane.



Il terzo studio usa invece degli “pseudovirus” cioè dei virus creati artificialmente in laboratorio per studiare il ruolo di mutazioni della proteina Spike (quali quelle nella cd variante inglese). Usando questi pseudovirus gli autori notano come l’infettività in cellule derivate da polmone umano sia tra il tra virus normale e variante inglese solo moderatamente aumentata. Dal grafico sottostante, tratto dalla pubblicazione in questione, si nota come nelle cellule di polmone umano Calu-3, la variante inglese risulti in circa 1.8 volte infezioni rispetto al virus normale.

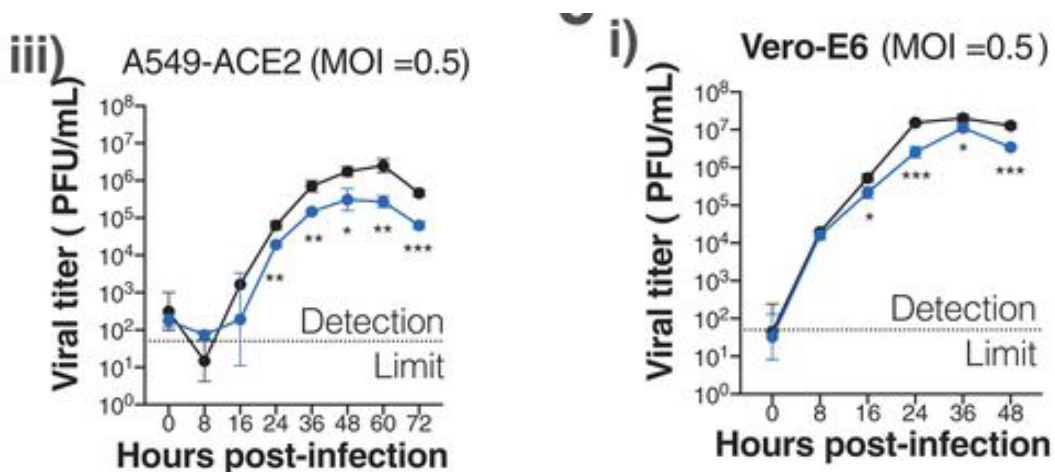
d



Infatti, gli autori dimostrano che l’affinità della variante inglese per il recettore ACE2 è uguale a quella del virus normale. Questo risultato è molto importante, perchè l’assunto sino ad ora in letteratura scientifica era che la cd variante inglese era più infettiva perchè la mutazione nella proteina Spike del virus risultava in una maggiore affinità per il recettore. Gli esperimenti molecolari contenuti in questo lavoro invalidano quest’ipotesi che era alla base della nozione di maggiore infettività di questa variante. Inoltre, gli autori dimostrano che il clivaggio della proteina Spike, un altro evento essenziale per l’infezione

delle cellule da parte del virus SARS-CoV-2, è minore nel caso della variante inglese rispetto a quello della proteina Spike del virus normale. **Questi risultati escludono che la cd variante inglese del virus SARS-CoV-2 si leghi maggiormente al suo recettore sulle cellule umane e che i processi essenziali per l'infezione da parte del virus siano più efficienti nel caso della variante inglese.**

In un ultimo studio, si conferma che la crescita del virus cd variante inglese in cellule è comparabile o addirittura ridotta rispetto al virus normale, come evidente da queste figure tratta dal lavoro in questione (in blu il virus variante inglese, in nero quello normale. Gli asterischi indicano che le due curve sono significativamente differenti) (Hou et al., 2020).



In conclusione, i dati sperimentali non supportano con confidenza che la cd variante inglese sia maggiormente infettiva, almeno in laboratorio.

Esiste invece uno studio modellistico non ancora rivisto che predice come la diffusione della variante inglese sia dovuta ad una sua maggiore infettività (Davies et al., 2021). Questo studio assegna grazie a modelli matematici a questa variante una maggiore infettività. Vista la discrepanza con i dati ottenuti da studi in laboratorio, resta da stabilire se effettivamente questa variante sia caratterizzata da maggiore infettività e ulteriori studi si rendono necessari. È però interessante ricordare, per gli scopi di questa relazione, come gli autori di questo studio abbiano anche considerato la possibilità che la diffusione di questa variante sia sostenuta da una maggiore suscettibilità nella fascia di età scolare (0-19). Gli autori escludono questa possibilità: bisognerebbe che i soggetti di questa fascia di età siano suscettibili alla variante inglese il doppio del virus normale, e questo non avviene nella realtà. **Pertanto, anche gli autori che sostengono una maggiore trasmissibilità della variante inglese escludono un ruolo per gli individui 0-19 nel fenomeno osservato.** Preme ricordare che la diffusione della cd variante inglese (e

quindi questo studio) sia avvenuta durante un periodo nel Regno Unito in cui le scuole erano aperte, in presenza e con limitatissimo uso di dispositivi di protezione individuale.

Per quanto riguarda la carica virale, esistono 2 lavori sull'argomento. Nel primo vengono comparati i livelli di Ct in una limitata area del Regno Unito e vengono trovati valori più bassi (indicativi di aumentata carica virale) (Kidd et al., 2020). Nel secondo, condotto su di una scala molto più ampia a livello dell'intero Regno Unito, non vengono rilevate differenze di sorta (Walker et al., 2021). Al momento non esistono pertanto dati consolidati sull'argomento e non è possibile in alcun modo concludere che la carica virale sia più elevata.

Per quanto riguarda la trasmissibilità, nel più recente report di Public Health England "Investigation of novel SARS-CoV-2 variant Variant of Concern 202012/01 Technical briefing 3" (<https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>) vengono riportati importanti volumi di dati provenienti da un'analisi comparativa dell'attività di *contact tracing* condotta su individui infettati dal virus normale e dalla cd variante inglese. L'analisi riporta un aumento del 30-35% di casi secondari quando il caso primario è portatore della cd variante inglese. Il report ISS, molto ridotto nella numerosità dei dati, arriva a conclusioni simili e possiamo pertanto ragionevolmente supporre che lo scenario epidemiologico sia simile tra Regno Unito e Italia. Mentre nel report ISS non esistono valutazioni sull'età del paziente indice, questi dati sono presenti nel documento di Public Health England. Da questi dati è stato possibile costruire la seguente tabella da cui si evince che **gli individui in età scolare non hanno una trasmissibilità della variante inglese superiore a quella degli individui di età superiore.**

Gruppi di età	Contatti di individui con VOC 202012/01			Contatti di individui con virus normale (non VOC 202012/01)			Aumento della trasmissibilità
	Tutti i contatti	Contatti che sono diventati casi	%	Tutti i contatti	Contatti che sono diventati casi	%	
0-19	3004	317	10.6	3479	279	8.0	30%
20 e più	4920	968	19.7	6298	891	14.1	30%

Da questi dati emerge un ulteriore aspetto degno di nota. Le Odds Ratio (OR) sono una misura che consente di valutare quanto una variabile (qui l'età scolare) sia associata ad una condizione patologica (qui l'insorgenza di casi secondari) tra due popolazioni di caso (qui gli individui con la cd variante inglese) e controllo (qui gli individui con il virus normale). Valori inferiori a 1 indicano una associazione negativa (cioè il fattore può

proteggere dalla malattia). Le OR per un contatto di individui di età 0-19 di diventare caso di COVID-19 rispetto agli individui di età maggiore sono 0.53 se l'individuo è portatore del virus normale e addirittura minori, pari a 0.48 se l'individuo è portatore della variante inglese, entrambe le stime sono statisticamente significative come si evince dagli intervalli di confidenza (95%CI) sotto all'1, come dalla tabella qui sotto:

Gruppi di età	Individui con VOC 202012/01			Individui con virus normale (non VOC 202012/01)		
	Contatti che sono diventati casi	Contatti che NON sono diventati casi	OR	Contatti che sono diventati casi	Contatti che NON sono diventati casi	OR
0-19	317	2687	0.48 (95%CI 0.42-0.55)	279	3200	0.53 (95%CI 0.46-0.61)
20 e più	968	3952		891	5407	

Quindi, **questi dati indicano non solo che gli individui in età scolare hanno una probabilità che è la metà di trasmettere la cd variante inglese rispetto agli individui di età superiore e la riduzione di rischio è statisticamente significativa. Inoltre la probabilità di contagiarsi con la variante inglese per un contatto di individuo in età scolare è lievemente (5%) inferiore a quella di un contatto di un individuo di 20 anni e più.**


In conclusione, quando anche venissero considerati associati i dati sulla maggiore infettività e trasmissibilità della cd variante inglese, **le analisi epidemiologiche sino ad ora disponibili indicano che gli individui in età scolare non presentano un profilo di rischio superiore a quello del resto della popolazione.** Non si sostanzia pertanto la ratio scientifica alla base del provvedimento ordinale di chiusura delle scuole, soprattutto vis-a-vis il mantenimento in funzione delle attività produttive.

Per quanto riguarda la durata del periodo infettivo, non esistono lavori in letteratura, nemmeno a livello di pre-print, su associazioni tra cd variante inglese e durata del periodo infettivo.

Conclusioni

Le analisi negli allegati di supporto tecnico-scientifico non dimostrano una situazione di aumentata pericolosità a livello di aumento di contagi, diffusione di focolai scolastici, trasmissione secondaria in ambito scolastico, aumentato rischio per individui in età scolare di trasmettere la cd variante inglese rispetto alla popolazione.

In definitiva, mancano nei documenti scientifico-tecnici ulteriori criteri di gravità della condizione epidemiologica, nel paragone tra la situazione attuale e quella osservata durante l'acme della seconda ondata, che possano giustificare una chiusura preventiva e generalizzata degli istituti scolastici di ogni ordine e grado.

Luca Scorrano, M.D., Ph.D. 

Luca Scorrano è Professore ordinario di Biochimica presso il Dip. di Biologia dell'Università degli Studi di Padova, dove è stato chiamato *per chiara fama* nel 2013 dall'Università di Ginevra (Svizzera) dove era Professore ordinario presso il Dip. Fisiologia Cellulare e Metabolismo della Facoltà di Medicina. Dal 2014 al 2020 è stato Direttore Scientifico dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM, Padova). È autore di 176 lavori scientifici pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche internazionali di ambito biomedico (Nature, Science, Cell, Cell Metabolism tra le altre) che sono state citate più di 33,800 volte ed ha un indice H di 82. Otto dei suoi lavori scientifici sono citati più di 1000 volte, 19 più di 500 volte. Fa o ha fatto parte di comitati editoriali di prestigiose riviste scientifiche (EMBOJ, Cardiovascular Research, CDD tra le altre) ed in numerosi comitati di valutazione di istituzioni biomediche come per esempio l'advisory board dell'Hospital Necker-Enfants Malades di Parigi (Francia), nonché in comitati di valutazione della ricerca biomedica a livello europeo (ERC, EMBO, FWO, HFRI e molti altri). Per la sua attività di ricerca ha ricevuto numerosi prestigiosi premi a livello nazionale ed internazionale (per es. European Society for Clinical Investigation 2013, Eppendorf-Nature Award 2006). È membro eletto delle prestigiose accademie europee EMBO e Academia Europaea.



Sara Gandini, PhD

Sara Gandini è epidemiologa/biostatistica e direttrice (Group leader) dal 2018 dell'unità "Molecular and Pharmaco-Epidemiology" presso il dipartimento di oncologia sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano (IEO) e docente dell'European School of Molecular Medicine di Milano (SEMM). Insegna come professoressa a contratto di statistica medica presso l'Università Statale di Milano e nel 2017 ottiene l'abilitazione scientifica nazionale alle funzioni di professoressa universitaria. È autrice di più di 200 articoli su riviste nazionali ed internazionali ed è stata nominata tra le Top Women Italian Scientists. H-index 65 Google scholar.

References

- Bunyavanich, S., Do, A., and Vicencio, A. (2020). Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 323, 2427.
- Davies, N.G., Abbott, S., Barnard, R.C., Jarvis, C.I., Kucharski, A.J., Munday, J., Pearson, C.A.B., Russell, T.W., Tully, D.C., Washburne, A.D., *et al.* (2021). Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *medRxiv*, 2020.2012.2024.20248822.
- Hou, Y.J., Chiba, S., Halfmann, P., Ehre, C., Kuroda, M., Dinnon, K.H., Leist, S.R., Schäfer, A., Nakajima, N., Takahashi, K., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication *ex vivo* and transmission *in vivo*. *Science* 370, 1464-1468.
- Kidd, M., Richter, A., Best, A., Mirza, J., Percival, B., Mayhew, M., Megram, O., Ashford, F., White, T., Moles-Garcia, E., *et al.* (2020). S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR. *medRxiv*, 2020.2012.2024.20248834.
- Ng, K.W., Faulkner, N., Cornish, G.H., Rosa, A., Harvey, R., Hussain, S., Ulferts, R., Earl, C., Wrobel, A.G., Benton, D.J., *et al.* (2020). Preexisting and *de novo* humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* 370, 1339-1343.
- Plante, J.A., Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Johnson, B.A., Lokugamage, K.G., Zhang, X., Muruato, A.E., Zou, J., Fontes-Garfias, C.R., *et al.* (2020). Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*.
- Viner, R.M., Mytton, O.T., Bonell, C., Melendez-Torres, G.J., Ward, J., Hudson, L., Waddington, C., Thomas, J., Russell, S., van der Klis, F., *et al.* (2020). Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*.
- Walker, A.S., Vihta, K.-D., Gethings, O., Pritchard, E., Jones, J., House, T., Bell, I., Bell, J.I., Newton, J.N., Farrar, J., *et al.* (2021). Increased infections, but not viral burden, with a new SARS-CoV-2 variant. *medRxiv*, 2021.2001.2013.21249721.
- Zhou, B., Thi Nhu Thao, T., Hoffmann, D., Taddeo, A., Ebert, N., Labroussaa, F., Pohlmann, A., King, J., Steiner, S., Kelly, J.N., *et al.* (2021). SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*.