

## EVALUACIÓN DEL POTENCIAL NEUTRALIZANTE DE LOS ANTICUERPOS NATURALES Y LOS GENERADOS POR LAS VACUNAS ASTRAZENECA, SINOPHARM Y SPUTNIK V FRENTE A LA VARIANTE DE PREOCUPACIÓN DELTA EN CÓRDOBA.

### RESUMEN

En el presente informe se comunican los resultados de la **evaluación del potencial neutralizante de los anticuerpos** preexistentes en la población **frente a la VOC Delta** (linaje AY20) en comparación con el virus wild type (WT) de referencia, linaje B.1.

Se estudiaron **309 muestras** de plasma de **individuos recuperados de la infección natural** y de **personas vacunadas con dos dosis de las vacunas AstraZeneca, Sinopharm y Sputnik V, con o sin historia de infección previa.**

Los resultados indican que **los anticuerpos contra SARS-CoV-2 preexistentes** en la población en Córdoba, tanto producto de la **infección natural**, como los generados por las tres vacunas aplicadas: **Sputnik V, AstraZeneca y Sinopharm**, luego de la segunda dosis, **son capaces de neutralizar a la variante Delta, aunque de manera reducida.** Comparando con la variante WT, se destaca que **la reducción del potencial neutralizante fue similar para todos los grupos naïve que recibieron cualquiera de las tres vacunas y para las personas recuperadas de la infección que no fueron vacunadas.** La información vertida en este informe destaca la importancia de la vacunación contra el virus para enfrentar a una de las variantes más desafiantes.

### Grupo de trabajo

**Universidad Nacional de Córdoba: Instituto de Virología “Dr. J.M. Vanella” FCM/ CONICET–** Señor Decano Facultad de Ciencias Médicas Dr. Rogelio Pizzi, Dra. Sandra Gallego, Bioq. Sebastián Blanco, Dra. Brenda Königheim, Dra. Lorena Spinsanti, Dr. Adrián Díaz, Bioq. Juan Aguilar, Dr. Mauricio Beranek, Dra. María Elisa Rivarola, Dra. Silvia Nates, Dra. Viviana Ré, Dra. María Belén Pisano. **Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales -** Dr. Arnaldo Mangeaud. **FCEfyN, UNC y CIDIE -CONICET - Universidad Católica de Córdoba-** Dr. Elmer Fernández.

**Hospital Rawson- Ministerio de Salud:** Med. Esp. Infect. Miguel Díaz, Bioq. Esp. Hematol. César Collino.

**Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba:** Ministro de Salud Dr. Diego Cardozo; Secretaria de Prevención y Promoción de la Salud Bioq. Esp. Virol. María Gabriela Barbás, Epidemiología Mg. Laura López, Dra. Ana Willington, Dr. Eugenio Cecheto, Dra. Natalia Altamirano. **Laboratorio Central:** Bioq. Esp. Virol. Gonzalo Castro, Bioq. María Luz Devalle, Bioq. Laura Gutiérrez y Bioq. Natalia Gómez.

La gran variabilidad del virus SARS-CoV-2 debido principalmente a mutaciones en su genoma, con el consecuente surgimiento de nuevas variantes en el mundo y la introducción de las mismas en nuestro país, es un desafío constante para la protección que supone la respuesta inmune inducida en la población, tanto por la infección previa con las variantes del virus que circulan desde el principio de la pandemia, como también por la inmunidad generada como respuesta a la vacunación. En un informe reciente se comunicaron los resultados de la evaluación del potencial neutralizante de los anticuerpos generados en personas recuperadas de la infección con el virus SARS-CoV-2 *wild type* (variantes pandémicas originales) y de personas vacunadas con Sputnik V, frente a la variante de preocupación (VOC) Gamma (Manaos, linaje P.1), la variante de interés (VOI) Lambda (Andina, linaje C.37) y Zeta (Río de Janeiro, linaje P.2) en Córdoba. **En el presente informe** se comunican los resultados de la evaluación del potencial neutralizante de los **anticuerpos preexistentes en la población frente a la VOC Delta (linaje AY20) en comparación con el virus *wild type* (WT) de referencia, linaje B.1**. Para este análisis comparativo se estudiaron 309 muestras de plasma de individuos correspondientes a las siguientes categorías:

- 1- 41 individuos recuperados de una infección por el virus SARS-CoV-2 *wild type* variantes pandémicas originales.
- 2- 78 individuos vacunados con dos dosis de AstraZeneca, de los cuales 21 tenían antecedentes de infección previa a la vacunación.
- 3- 101 individuos vacunados con dos dosis de Sinopharm, de los cuales 40 tenían antecedentes de infección previa a la vacunación.
- 4- 89 individuos vacunados con dos dosis de Sputnik V, de los cuales 55 tenían antecedentes de infección previa a la vacunación.

Los ensayos para la determinación de la capacidad neutralizante de los anticuerpos en las muestras de plasma mencionadas frente a la variante Delta, se realizaron mediante la técnica de Neutralización viral por reducción de placas (TNRP) en células Vero C176 (ATCC CRL-587) bajo agarosa, utilizando el virus recientemente aislado en el InViV proveniente de una muestra de hisopado nasofaríngeo, el cual fue secuenciado en el marco del proyecto PAIS (EPI\_ISL\_4003475). Los anticuerpos neutralizantes (AcNT)

fueron titulados, estableciéndose como el título a la máxima dilución del plasma con capacidad de neutralizar al menos el 80% de las unidades formadoras de placa (UFP) inoculadas como ya fue descrito (1). En paralelo se realizó una TNRP frente al virus salvaje SARS-CoV-2 linaje B.1 (EPI\_ISL\_499083).

Con el objetivo de comparar los títulos de AcNT frente a la variante Delta teniendo como referencia la WT, se realizaron modelos lineales generales mixtos con Student Newman Keuls como prueba de comparaciones múltiples. Se utilizó como factores a las diferentes vacunas, la condición de infección previa y las dos variantes virales, controlando el efecto de la muestra. El recíproco de los títulos de los AcNT se transformó en logaritmos de base 2 y se calcularon las medias geométricas (MGT) y los antilogaritmos de MGT. Los títulos inferiores a 1/10 se consideraron como 1 y los títulos superiores a 1/640 se consideraron 1280. Se utilizó el soft R (2), en todos los casos el nivel de significancia fue del 5%.

Los resultados muestran que, considerando todos los individuos evaluados globalmente y sin diferenciarlos por grupos, se observa una potencia neutralizante significativamente menor frente a Delta de los anticuerpos preexistentes en la población vacunada y en los individuos recuperados de infección natural por el virus (Tabla 1).

Variante	MGT	SE	Anti Log	
<b>WT-B.1</b>	5,78	0,06	54,95	B
<b>Delta</b>	3,7	0,06	13,00	A

Tabla 1. Comparación entre las medias geométricas (MGT) de los títulos de AcNT frente a SARS-CoV-2 *wild type* y a la variante Delta en 309 individuos, sin diferenciar condición de vacunado o no y tipo de vacuna. Modelo lineal general mixto ( $p < 0,001$ ). Las letras diferentes representan diferencias estadísticamente representativas. SE: error estándar.

Al evaluar a los grupos de individuos según condición se observó que, tanto en las personas recuperadas de la infección no vacunadas como en los grupos de personas vacunadas con dos dosis de AstraZeneca, Sinopharm y Sputnik V, existe una reducción significativa del potencial neutralizante de los anticuerpos frente a Delta (Figura 1).

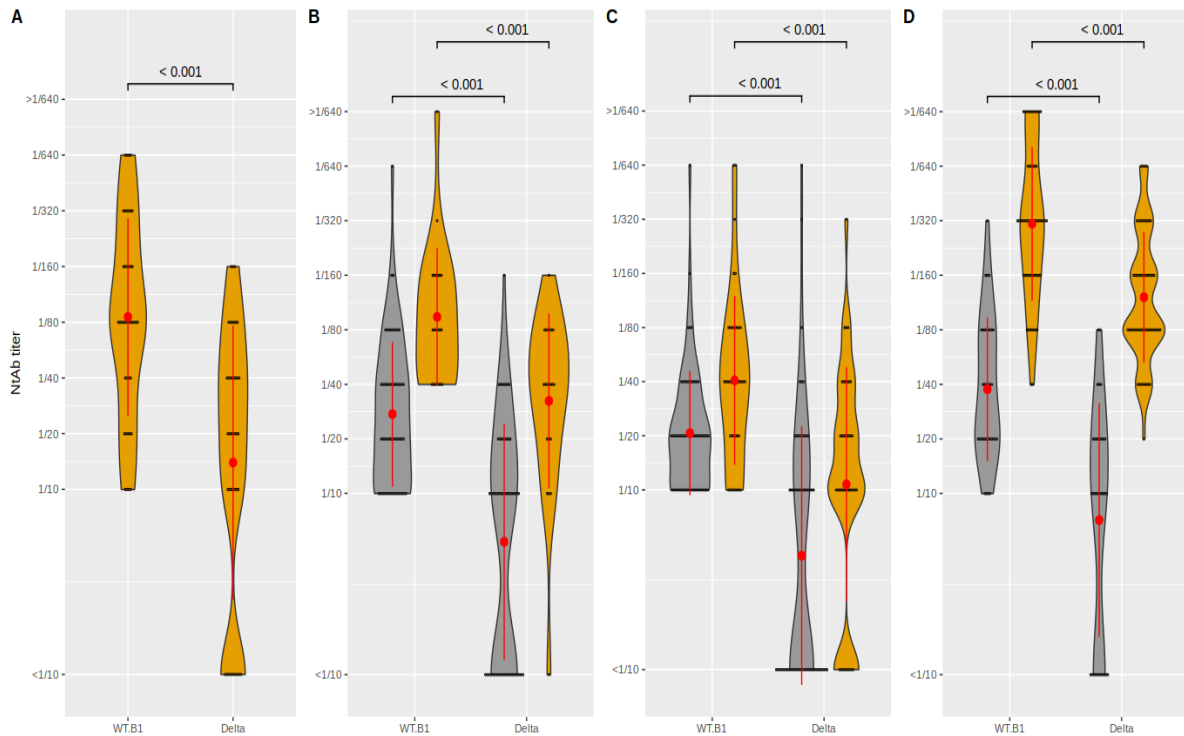


Figura 1. Comparación del potencial neutralizante de los anticuerpos frente a Delta versus wild type en los grupos de individuos: A- 41 personas recuperadas de infección natural por SARS-CoV-2 *wild type*; B- 78 individuos vacunados con dos dosis de AstraZeneca (21 con infección previa); C- 101 individuos vacunados con dos dosis de Sinopharm (40 con infección previa); D-89 individuos vacunados con dos dosis de Sputnik V (55 con infección previa). Gráfico de Violín. En gris se muestran los individuos naïve y en naranja los que tuvieron una infección previa a la vacunación. Los gráficos muestran los valores de medias geométricas y los valores p (Test de Student Newman Keuls).

El grupo de personas recuperadas de la infección que no fueron vacunadas es el que presenta una mayor reducción del potencial neutralizante de los anticuerpos comparado con WT, siendo la reducción de la MGT de 2,62. Por otro lado, entre las personas que habían tenido infección previa y fueron vacunadas con Sinopharm, AstraZeneca o Sputnik, las reducciones frente a Delta en comparación con WT fueron de 1,93, 1,54 y 1,35, respectivamente; mientras que en las personas que fueron vacunadas con las mismas

vacunas pero que no habían tenido infección previa, la reducción de las MGT fue 2,26, 2,34 y 2,39, respectivamente.

En la evaluación de los grupos de personas vacunadas se puede observar que los mayores títulos de anticuerpos neutralizantes frente a Delta se alcanzan en el grupo de personas vacunadas con dos dosis de Sputnik V y que tuvieron una infección previa a la vacunación (Figura 1, Tabla 2). Al comparar las MGT frente a Delta entre los distintos grupos de vacunas y tomando como referencia las MGT del grupo de vacunados con Sputnik V, se puede observar que en las personas naïve vacunadas no hay diferencias significativas entre AstraZeneca y Sputnik ni entre AstraZeneca y Sinopharm pero sí hay diferencias significativas entre Sputnik y Sinopharm; mientras que en los grupos que tuvieron infección previa y fueron vacunados con Sinopharm y AstraZeneca las MGT fueron 3,5 veces y 1,9 veces menores que con Sputnik, siendo estas diferencias significativas (Tabla 2). Además, si bien se observaron diferencias significativas en el potencial neutralizante de los anticuerpos preexistentes en personas recuperadas no vacunadas comparado con las recuperadas y vacunadas con AstraZeneca o Sputnik, siendo mayor en estos dos últimos grupos, no se observaron diferencias en el potencial neutralizante entre las personas recuperadas no vacunadas respecto de las vacunadas con Sinopharm (Tabla 2).

Condición	Infección previa	Variante	MGT	SE	Anti Log	
Sinopharm	NO	Delta	2,11	0,14	4,32	A
AstraZeneca	NO	Delta	2,44	0,14	5,43	AB
Sputnik	NO	Delta	2,84	0,18	7,16	B
Sinopharm	SI	Delta	3,42	0,17	10,70	C
AstraZeneca	SI	Delta	5,02	0,24	32,45	E
Sputnik	SI	Delta	6,92	0,15	121,10	F
Recuperados no vacunados	SI	Delta	3,80	0,17	13,93	C

Tabla 2. Comparación entre las medias geométricas (MGT) de los títulos de AcNT frente a la variante Delta en 309 individuos distribuidos según condición. Análisis por Modelo lineal general mixto ( $p < 0,001$ ). Los valores de Medias representados con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ ). SE: error estándar.

De este estudio surge que los anticuerpos contra SARS-CoV-2 preexistentes en la población en Córdoba, tanto producto de la infección natural, como los generados por

las tres vacunas aplicadas: Sputnik V, AstraZeneca y Sinopharm, luego de la segunda dosis, son capaces de neutralizar a la variante Delta. Sin embargo, hay una potencia neutralizante significativamente menor frente a Delta de los anticuerpos preexistentes en la población vacunada y en los individuos recuperados de infección natural por el virus (Tabla 1).

Las concentraciones o títulos de anticuerpos neutralizantes contra Delta han demostrado ser mayores en las personas vacunadas con Sputnik V que tuvieron una infección previa a la colocación de la vacuna. En este grupo, luego de los inmunizados con Sputnik, siguen en potencial neutralizante contra Delta los inmunizados con AstraZeneca y Sinopharm, habiéndose demostrado diferencias significativas entre los tres grupos de personas vacunadas.

Se observó una reducción del potencial neutralizante frente a Delta  $>2$ , comparado con la variante WT, en todas las personas naïve vacunadas, destacándose que la reducción del potencial neutralizante fue similar para todos los grupos naïve que recibieron cualquiera de las tres vacunas (rango de reducción entre 2,26 y 2,39). Ya se ha descrito previamente el escape de la variante Delta a la neutralización por anticuerpos monoclonales contra la proteína S del virus, como así también a los anticuerpos presentes en plasmas de convalecientes y de personas vacunadas con Pfizer y AstraZeneca (3). Además, se ha reportado una menor efectividad de la respuesta inmune inducida por las vacunas de Pfizer y AstraZeneca para reducir los casos sintomáticos contra Delta en comparación con B.1.1.7 (UK) (4).

En un estudio reciente realizado en Buenos Aires se publicó una reducción contra Delta de 5 veces en la actividad neutralizante de los anticuerpos producidos por la vacuna Sputnik V utilizando muestras de suero colectadas 42 días post-vacunación, siendo la reducción de 3,4 veces a los 120 días post-vacunación (5). En nuestra cohorte equivalente de personas vacunadas con Sputnik V, la reducción de la capacidad neutralizante hallada es menor: 2,39 para el grupo naïve y 1,35 para los que habían tenido infección previa a la vacunación. Estas discordancias en los resultados podrían deberse a los diferentes sistemas utilizados para evaluar la respuesta neutralizante frente a Delta, ya que en el citado estudio se utilizó un sistema de pseudovirus VSV-based y en nuestro trabajo un sistema con virus vivo.

La circulación comunitaria de Delta ya ha sido demostrada en Córdoba. En este sentido, en un documento reciente del Ministerio de Salud de la provincia se comunicó que la VOC Delta fue identificada en la comunidad en 2,2% de las muestras analizadas al azar. Además, su frecuencia de detección en viajeros y en estudio de contactos estrechos y brotes asociados a infección con Delta fue de 19% (6). Dada la situación epidemiológica actual de la provincia, y tomando en consideración la reducción de la capacidad neutralizante frente a Delta de los anticuerpos preexistentes en la población vacunada, la información vertida en este informe es de interés para la planificación de la continuidad de la estrategia de vacunación en la provincia y la evaluación de la respuesta de las vacunas en el tiempo.

#### Referencias

- 1- Sebastián Blanco, Juan Javier Aguilar, Brenda Salomé Konigheim, Luis Adrian Diaz, Lorena Spinsanti, Mauricio Beranek, César Collino, Lab Central Córdoba working group, Miguel Diaz, María Gabriela Barbás, Sandra Verónica Gallego. The extent of infectious SARS-CoV-2 shedding in an Argentinean cohort. *Journal of Public Health* 2021|pp. 1–5| doi:10.1093/pubmed/fdab145.
- 2- R Core Team. 2021. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- 3- Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A. et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 596, 276–280 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>.
- 4- Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, Charlotte Gower, Eileen Gallagher, Ruth Simmons, Simon Thelwall, Julia Stowe, Elise Tessier, Natalie Groves, Gavin Dabrera, Richard Myers, Colin N.J. Campbell, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021; 385:585-594. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891.
- 5- María M. Gonzalez Lopez Ledesma, Lautaro Sanchez, Diego S. Ojeda, et al. Temporal Increase in Neutralization Potency of SARS-CoV-2 Antibodies and Reduced Viral Variant Escape after Sputnik V Vaccination. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.22.21262186>.
- 6- Vigilancia de variantes de preocupación (VOC) de SARS-CoV-2 en la Provincia de Córdoba. Actualización al 3/09/2021. <https://www.cba.gov.ar/wp-content/uploads/2021/09/Informe-VOC-VOI-real-time-Cordoba-6-09-2021-2-M.pdf?csrt=15995705724674624423>.